

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

---

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie  
Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg

**Vergleich des Einflusses  
von Bispektral-Index (BIS) versus gewichtsadaptierter Dosierung von Propofol  
zur Einleitung der Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen  
auf die Herzfrequenz**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

**Scarlett Dominique Tappert**  
aus  
Marburg an der Lahn

Hamburg 2019

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der  
Philipps-Universität Marburg am: 25.10.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan:	Prof. Dr. med. Helmut Schäfer
Referent:	Prof. Dr. med. Dirk Rüsç
Korreferent:	Prof. Dr. med. Thomas Worzfeld

Widmung

*meiner Familie*

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Hämodynamische Veränderungen während der Einleitung der Allgemeinanästhesie .....	1
1.2 Ziel der Studie .....	5
1.3 Theoretischer Hintergrund .....	6
1.3.1 Allgemeinanästhesie .....	6
1.3.2 Veränderungen der Herzfrequenz .....	11
1.3.3 Messung der Narkosetiefe .....	16
1.3.4 Grundlagen der Elektroenzephalographie .....	18
1.3.5 Veränderungen des EEG während der Allgemeinanästhesie .....	22
1.3.6 Bispektral-Index-(BIS)-Monitor .....	23
<b>2 Patienten, Material und Methoden .....</b>	<b>27</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	27
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	27
2.2 Randomisierung .....	29
2.3 Versuchsdurchführung .....	29
2.3.1 Vorbereitung und Monitoring .....	29
2.3.2 Anästhesie-Einleitung .....	31
2.3.3 Datenerfassung .....	33
2.3.4 Zielparameter .....	34
2.4 Statistische Auswertung .....	35
2.4.1 Verwendete statistische Methoden .....	36
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	38
3.2 Anästhesie-assoziierte Daten .....	41
3.3 Veränderung der BIS-Werte .....	42
3.4 Veränderungen der Herzfrequenz .....	43

3.4.1	Veränderung der Herzfrequenz im gesamten Beobachtungszeitraum .....	43
3.4.2	Veränderung der Herzfrequenz zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Studienverlauf .....	43
3.4.3	Bradykardie .....	44
3.4.4	Tachykardie .....	46
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>48</b>
4.1	Veränderung der Herzfrequenz .....	49
4.1.1	Einfluss von Fentanyl und $\beta$ -Blockern auf den Abfall der Herzfrequenz .....	54
4.1.2	Einfluss des Alters, der ASA-Klassifikation und der Vorerkrankungen auf die Veränderung der Herzfrequenz .....	56
4.1.3	Veränderung des Propofolbedarfs durch BIS-gesteuerte Propofolapplikation .....	58
4.2	Methodenkritik .....	62
4.3	Nutzen und Limitationen des BIS-Monitorings .....	64
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>68</b>
	<b>Summary</b> .....	<b>X</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>XI</b>
	<b>Anlagen</b> .....	<b>X</b>
	<b>Curriculum Vitae</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer</b> .....	<b>XX</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>XXI</b>
	<b>Ehrenwörtliche Erklärung</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AV	Atrioventrikular
BIS	Bispektral-Index
BMI	Body-Mass-Index
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
ESA	European Society of Anaesthesiology
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
FFT	Fast-Fourier-Transformation
G	Gauge
GABA	Gamma-Aminobutyric-Acid
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HZ	Hertz
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IQR	Interquartilsabstand
iv.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LOC	Loss of Consciousness
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
Max	Maximum
MF	Medianfrequenz
mg	Milligramm

Min	Minimum
min	Minute
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
n	Gesamtzahl/absolute Häufigkeit
NaCl	Natriumchlorid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NYHA	New York Heart Association
OAAS	Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale
OP	Operation
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck (engl. positive end-expiratory pressure)
PF	Peak-Frequenz
REM	Rapid-eye-movement
RSI	Rapid Sequence Induction
SEF	spektrale Eckfrequenz
t	Zeit
TCI	Target-Controlled-Infusion
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZOP-B	Zentraler Operationstrakt-B



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Strukturformel 2,6 Diisopropylphenol (Bushuven und Heise 2013).....	7
Abbildung 2:	Verteilung von Injektionsanästhetika in verschiedenen Geweben nach einmaliger intravenöser (iv.) Injektion (Karow und Lange-Roth 2013).....	8
Abbildung 3:	Strukturformel Fentanyl (Zöllner und Schäfer 2008).....	10
Abbildung 4:	Narkosestadien nach Guedel (1883–1956) (Pichlmayr 1985).....	16
Abbildung 5:	Einteilung und Bezeichnung der Frequenzbereiche des EEG (Zschocke 2006) .....	20
Abbildung 6:	Berechnung des Leistungsspektrums – Beispiel für ein konstruiertes „Wach-EEG“ (Schmidt et al. 2008) .....	21
Abbildung 7:	Frequenzbänder – beispielhafte Flächenberechnung für das $\beta$ -Band; Medianfrequenz (MF) und spektrale Eckfrequenz (SEF) (Schmidt et al. 2008).....	22
Abbildung 8:	Narkosetiefe und zunehmende Anästhetikakonzentrationen (Schmidt et al. 2008) .....	23
Abbildung 9:	BIS Vista-Monitorssystem bestehend aus folgenden Komponenten: BIS Vista-Monitor, BIS-Sensor, BIS-Modul, Patientenschnittstellenkabel, modifiziert nach (Covidien 2017).....	24
Abbildung 10:	Vereinfachtes Schema des BIS-Algorithmus, neben der Burst- Suppression-Ratio gehen Parameter aus dem Powerspektrum und Parameter aus der Bispektral-Analyse in den Index ein (Schmidt et al. 2008).....	25
Abbildung 11:	BIS-Indexbereich und zugehörige Hypnoselevel (Wallenborn 2012) .	26
Abbildung 12:	BIS VISTA-Monitor Version 3.0; Monitorssystem der Firma Covidien, Deutschland.....	30
Abbildung 13:	Platzierung der BIS-Elektrode.....	30
Abbildung 14:	Zeitverlauf der Versuchsdurchführung ausgehend von $t = -240$ bis 480 s.....	34
Abbildung 15:	Flussdiagramm zum Studienablauf (modifiziert nach Rüscher et al. (Rüscher et al. 2018)) .....	38
Abbildung 16:	Verlauf der BIS-Werte in der BIS-Gruppe (blau) und in der Standard-Gruppe (grün) im Studienverlauf.....	42

Abbildung 17: Verlauf der medianen Herzfrequenz ab Fentanylapplikation; in der BIS-Gruppe (blau) und in der Standard-Gruppe (grün) im Studienverlauf.....	43
Abbildung 18: Darstellung zum Zeitverlauf der Medikamentenapplikation und der beiden Beobachtungszeiträume: 1. nach Fentanylgabe bis zur Propofolapplikation, 2. ab Propofolgabe bis zum Ende des Beobachtungszeitraums .....	44
Abbildung 19: Stärkster prozentualer Herzfrequenzabfall (% HF-Abfall) nach Fentanylgabe.....	45
Abbildung 20: Stärkster prozentualer Herzfrequenzabfall (% HF-Abfall) nach Propofolgabe.....	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Mittlere Herzfrequenz in Ruhe .....	12
Tabelle 2:	Übersicht der EEG-Muster in verschiedenen Vigilanzstadien; modifiziert nach (Zschocke 2006; Graf und Hamer 2012).....	20
Tabelle 3:	ASA-Klassifikation, übersetzt aus dem Englischen in Anlehnung an die von der ASA herausgegebene ASA Physical Status Classification (American Society of Anesthesiologists 2014) .....	28
Tabelle 4:	Berechnung der Infusionslösung nach dem Body-Mass-Index (BMI). 31	
Tabelle 5:	Alter und Gewicht .....	39
Tabelle 6:	Geschlecht, ASA-Klassifikation und operative Fachdisziplin .....	39
Tabelle 7:	Kardiale Vorerkrankungen und Dauermedikation .....	40
Tabelle 8:	Anästhesie-assoziierte Daten .....	41
Tabelle 9:	Art der Atemwegssicherung .....	41
Tabelle 10:	Bradykardie .....	45
Tabelle 11:	Tachykardie .....	47

# **1 Einleitung**

## **1.1 Hämodynamische Veränderungen während der Einleitung der Allgemeinanästhesie**

Die Einleitung einer Allgemeinanästhesie führt im klinischen Alltag unabhängig vom Vorgehen (intravenös bzw. volatil) regelhaft zu Kreislaufreaktionen. Diese stellen sich in der Regel als Kreislaufdepression in Form einer Hypotonie und Bradykardie dar und können auch bei kardiovaskulär gesunden Patienten auftreten. Gelegentlich kommt es auch zu gegenteiligen Effekten wie Hypertonie und Tachykardie.

Als Ursachen der Kreislaufdepressionen kommen neben den pharmakologischen Effekten der eingesetzten Anästhetika auf das Herz-Kreislauf-System (negativ inotrope, negativ chronotrope Wirkung, Vasodilatation) (Monk et al. 1987; Brüssel et al. 1989; Fassl et al. 2011) auch ein relativer Volumenmangel infolge der präoperativ verordneten Nüchternheit sowie eine individuell ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber den eingesetzten Anästhetika in Frage (Kirvelä et al. 1992; El-Beheiry et al. 1995; Schüttler und Ihmsen 2000; Restrepo et al. 2009).

Das Induktionsanästhetikum Propofol ist als Medikament zur intravenösen Narkoseeinleitung weit verbreitet (Schüttler und Ihmsen 2000). Dieses Hypnotikum kann zu einer Hypotension und Bradykardie führen (Fassl et al. 2011). Eine Abhängigkeit der Ausprägung dieser Kreislaufreaktionen wurde für das Alter (Phillips et al. 2015) und die Applikationsform des Medikamentes (TCI vs. manueller Bolus) (Passot et al. 2005) gezeigt. Ergebnisse zu den Zusammenhängen zwischen Propofoleffekt und Geschlecht (Vuyk et al. 2001) sowie Körperfettanteil (Leslie und Crankshaw 1991; Schüttler und Ihmsen 2000) lassen vermuten, dass auch diese Variablen einen Einfluss auf die Kreislaufreaktionen durch Propofol haben können. Besonders ältere Patienten haben während einer Allgemeinanästhesie ein höheres Risiko für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen und kardiovaskuläre Reaktionen (Passot et al. 2005; Phillips et al. 2015).

Eine Kombination von Propofol mit Opioiden zur intravenösen Narkoseeinleitung ergab eine verbesserte Kreislaufstabilität (Stanley 1987), jedoch traten in einigen Fällen auch vermehrt Kreislaufdepressionen wie Bradykardie und Hypotension auf (Hug et al. 1993; Billard et al. 1994).

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Vermeidung einer arteriellen Hypotension, da diese mit einer erhöhten postoperativen Mortalität und mit einem schlechteren Outcome der Patienten assoziiert sein kann (Monk et al. 2005; Sessler et al. 2012; White et al. 2016). Besonders ischämische Komplikationen an Herz und Niere (Walsh et al. 2013) sowie kognitive Veränderungen (Scholz et al. 2016) gelten als gefürchtete Komplikationen.

Aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils der Anästhetika kann eine Überdosierung als eine der möglichen Ursachen der auftretenden Kreislaufdepressionen vermutet werden. Unklar ist diesbezüglich, ob es bereits bei optimaler, patientenadaptierter Dosierung des Propofols zu einer Kreislaufdepression kommt.

Um eine optimale Steuerung der Narkosetiefe und eine individuelle Anpassung der Medikamentendosierung zu gewährleisten und dementsprechend etwaige Überdosierungen zu vermeiden, wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche klinische Score-Systeme entwickelt.

Eines der bekanntesten Score-Systeme, der PRST-Score, setzt sich aus den Werten Blutdruck (bloodpressure), Herzfrequenz (heartrate), Schwitzen (sweating) und Tränenfluss (tears) zusammen. Die Veränderung jedes Wertes wird mit einem Score von 0-2 bewertet. Bei einem Gesamtscore  $> 2$  wird von einer zu flachen Narkose ausgegangen (Evans 1987).

Eine weitere Methode stellt die isolierte Unterarmtechnik („isolated forearm technique“) dar (Tunstall 1979). Zur Überwachung der Narkosetiefe wird eine Blutdruckmanschette (Blutsperre) am Arm angelegt und kurz vor Injektion des Muskelrelaxans bis oberhalb des systolischen Blutdrucks aufgepumpt. Somit bleibt der Arm von der systemischen Wirkung des Muskelrelaxans ausgeschlossen und der Patient kann intraoperativ bei unzureichender Narkosetiefe Aufforderungen durch Handbewegung befolgen (Tunstall 1979; Schultetus et al. 1986). Mit dieser Technik war es möglich, Situationen intraoperativer Wachheit zu demonstrieren (Russell 1989).

Beide hier erwähnten Scoring-Systeme weisen Probleme in ihrer Anwendung und Limitationen in ihrer Aussagekraft auf, auf die in Kapitel 1.3.3 näher eingegangen wird.

Die medikamenteninduzierten Effekte auf das Zentralnervensystem (ZNS) als Zielorgan der Anästhetika wurden erstmalig 1937 beschrieben (Gibbs et al. 1937). Seitdem haben

sich zahlreiche Arbeitsgruppen mit den morphologischen Veränderungen des Elektroenzephalogramms (EEG) und der damit verbundenen Analyse der Hypnosetiefe befasst (Kugler 1981; Suttman et al. 1989). Auf der Grundlage dieser Arbeiten wurden verschiedene Verfahren zur Analyse und Verarbeitung der EEG-Daten entwickelt, welche die erfassten Daten in einen zeitnahen EEG-Index umrechnen (Patienten-State-Index, Bispektral-Index (BIS), Narcotrend-Index).

Der BIS ist das erste Verfahren, das zur Messung der Narkosetiefe durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) 1996 zugelassen wurde. Er zeigt eine gute Korrelation mit Sedierungs-Scores für die Hypnotika Propofol, Isofluran und Midazolam (Glass et al. 1997), mit hypnotischen Endpunkten für volatile Anästhetika (Glass et al. 1997; Katoh et al. 1998) und für die Kombination von Propofol und Remifentanyl (Bruhn et al. 2003). Die Anwendung des BIS führt zu einer Verminderung des Medikamentenbedarfs während der Allgemeinanästhesie und zu einer Verkürzung der Aufwachzeiten (Gan et al. 1997; Luginbühl et al. 2003).

Darüber hinaus wurden computergestützte Spritzpumpen („Target-Controlled-Infusion“; TCI-System) zur Steuerung der Allgemeinanästhesie entwickelt. Diese Systeme ermöglichen durch unterschiedliche Infusionsregime eine sichere und zuverlässige Narkosesteuerung mittels Propofol, die vergleichbar mit der Narkosesteuerung volatiler Anästhetika ist. Auch bei diesem System ist eine Medikamentendosierung in Abhängigkeit der pharmakologischen Effekte (Veränderung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, des EEG) und der klinischen Zeichen (Bewusstseinsverlust, Lidreflexverlust, ausbleibende Stressantwort) erforderlich, um individuelle Zielwerte zu ermitteln (Wietasch 2006).

Durch die parallele Narkosetiefen-Messung mittels BIS-Monitoring und dem TCI-System ergeben sich neue Möglichkeiten der Narkosesteuerung. In einem geschlossenen Regelkreis (Closed-loop) orientiert sich die Medikamentendosierung am gemessenen Effekt des Medikaments und adaptiert sich automatisch. Für die Allgemeinanästhesie wurde der BIS-Wert als entscheidende Steuergröße des Closed-loop-Systems identifiziert (Struys et al. 2001; Absalom et al. 2002).

Die aktuelle Literatur zeigt, dass das Hypnosetiefen-Monitoring im Idealfall eine individuelle, effektorientierte und situationsadaptierte Verabreichung der Anästhetika ermöglicht (Wallenborn 2012).

Bisher vorliegende Studien thematisieren meist das perioperative Monitoring und damit eine große Zeitspanne, in der die Patienten einer zu hohen bzw. zu niedrigen Narkosetiefe ausgesetzt sein können. Sie zeigten, dass sich der Verbrauch von Anästhetika bei einer Anästhesiesteuerung nach klinischen Kriterien und einer BIS-Wert-gesteuerten Narkoseführung deutlich unterscheidet (Gan et al. 1997; Añez et al. 2001; Kreuer et al. 2003). Von mehreren Studiengruppen wurden intra-operative Anästhetikaeinsparungen für BIS-Wert-gesteuerte Narkoseführungen von bis zu 20 % für Propofol-basierte Anästhesien in Kombination mit Remifentanyl erzielt (Kreuer et al. 2003; Luginbühl et al. 2003). Bei der Kombination von Propofol und Alfentanil wurde ebenfalls eine signifikante Reduktion des Anästhetikaverbrauchs für BIS-Wert-gesteuerte Narkoseführungen nachgewiesen (Gan et al. 1997; Añez et al. 2001).

In diesem Kontext sollte jedoch bedacht werden, dass bereits wenige Minuten unter inadäquater Narkosetiefe mit negativen Konsequenzen wie Organhypoperfusion und dadurch hervorgerufene Organdysfunktion (z. B. Kognitive Dysfunktion, Delir) durch „relative Überdosierung“ von Anästhetika für den Patienten verbunden sein können (Leslie und Short 2011; Radtke et al. 2013). Weitere Studien konnten einen Zusammenhang einer „tiefen Narkose“ mit einer erhöhten postoperativen Mortalität und Morbidität nachweisen (Monk et al. 2005; Leslie et al. 2010). Dementsprechend ist auch die kurze Zeitspanne der Narkoseinduktion von wissenschaftlichem Interesse, zumal es bekannterweise gerade hier bei fehlender chirurgischer Stimulation die typische Kreislaufdepression gibt.

Neben einer Überdosierung der Anästhetika sollte auch eine zu flache Narkoseführung vermieden werden. Eine intraoperative Wachheit mit bewusster Erinnerung („explicit awareness“) und hierdurch resultierende mögliche psychische Langzeitschäden für den Patienten, z. B. in Form von posttraumatischen Stresssyndromen (Sandin et al. 2000), stellen Komplikationen einer zu flachen Narkoseführung als Ausdruck einer Anästhetikaunterdosierung dar. Zahlreiche Studien belegen, dass mittels EEG-basierten Monitoring-Verfahren eine Vermeidung von intraoperativer Wachheit möglich ist (Ekman et al. 2004; Myles et al. 2004; Zhang et al. 2011; Mashour et al. 2012).

Der Einfluss einer BIS-gesteuerten Propofoldosierung im Vergleich zu einer gewichtsbasierten Dosierung oder der Applikation nach klinischen Kriterien während der Narkoseeinleitung wurde bisher nur von wenigen Studiengruppen mit kleinen Patientenkol-

lektiven untersucht, ohne dass dabei Überdosierungen von Propofol als Ursache der Kreislaufdepression untersucht wurden (Gürses et al. 2004; Arya et al. 2013).

### 1.2 Ziel der Studie

Während bisherige Studien sich überwiegend mit der intraoperativen Narkosetiefe zum Zwecke der Vermeidung von Wachheit oder mit dem Ziel verbesserter Ausleitungs- und Erholungszeiten befassen, richtet die vorliegende Studie ihr Hauptaugenmerk auf die bei Einleitung der Allgemeinanästhesie mit Propofol häufig zu beobachtenden Kreislaufreaktionen. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Risiken einer Kreislaufdepression soll untersucht werden, ob es durch eine patientenadaptierte Applikation von Propofol mit dem Ziel der Vermeidung einer Überdosierung durch die Anwendung des BIS-Monitorings zu einer Verringerung dieser Kreislaufdepressionen kommen kann.

In der vorliegenden Gemeinschaftsstudie soll überprüft werden, ob die individuelle, patientenadaptierte Propofoldosierung basierend auf dem BIS-Wert im Vergleich zu einer rein gewichtsadaptierten Propofoldosierung zu einer Reduktion von arteriellen Hypotonien während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie führt. Diese Fragestellung wird in einer separaten Dissertation (Doktorand: D. Nageldick) untersucht und ist Thema einer kürzlich erschienenen Publikation (Rüsch et al. 2018).

Basierend auf der Überlegung, dass Bradykardien arterielle Hypotensionen auslösen können (frequenzinduzierte Hypotension) und Propofol eine negativ inotrope (Fassl et al. 2011; Striebel 2014) und in Kombination mit Opioiden eine negativ chronotrope (Brüssel et al. 1989; Hug et al. 1993; Tramèr et al. 1997) Wirkung besitzt, wird in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der BIS-gesteuerten Propofolgabe versus gewichtsadaptierter Propofoldosierung zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie auf die Herzfrequenz untersucht.

Der Einfluss auf die Veränderung der Herzfrequenz durch den Einsatz des BIS zur Steuerung der Propofoldosierung soll durch die Analyse zu verschiedenen Messzeitpunkten (nach Applikation des Opioids und nach Applikation des Opioids in Kombination mit Propofol) im Vergleich der Studiengruppen gezeigt werden.

Da auch die Dauermedikation der Patienten einen entscheidenden Einfluss auf die Kreislaufreaktion während der Allgemeinanästhesie hat (Cheung et al. 2015), soll zudem untersucht werden, welchen Einfluss eine Vormedikation der Patienten mit  $\beta$ -



Blockern auf das Ausmaß der Herzfrequenzveränderungen während der Narkoseeinleitung mit Propofol hat.

### 1.3 Theoretischer Hintergrund

#### 1.3.1 Allgemeinanästhesie

Seit annähernd 170 Jahren werden Allgemeinanästhesien im Rahmen von operativen und diagnostischen Verfahren eingesetzt (Buxton 1912). Dennoch gibt es bislang keine einheitliche Definition, was unter Allgemeinanästhesie zu verstehen ist. Durch die Allgemeinanästhesie werden unterschiedliche Organsysteme in ihrer Funktion beeinträchtigt, wobei eine durch Medikamente hervorgerufene reversible Funktionsveränderung des ZNS im Zentrum der erwünschten Wirkungen steht. Alle Formen der Allgemeinanästhesie führen zu einem Bewusstseinsverlust mit kompletter Erinnerungslosigkeit (anterograde Amnesie) für den Zeitraum der Narkose. Weitere fakultative Effekte sind die Ausschaltung der Schmerzempfindung (Analgesie) sowie die Relaxation der Skelettmuskulatur (Schulte am Esch, J. und Gottschalk 2011).

Die Einleitung der Allgemeinanästhesie kann intravenös oder inhalativ erfolgen. Zur Gruppe der intravenösen Anästhetika zählen Barbiturate, Etomidat, Propofol und Ketamin. Zur Gruppe der Inhalationsanästhetika gehören neben den älteren volatilen Anästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran die neueren volatilen Anästhetika Desfluran und Sevofluran. Obwohl die neueren volatilen Anästhetika ein günstigeres pharmakokinetisches Profil hinsichtlich des An- und Abflutens besitzen, wird die für die hypnotische Wirkung benötigte Blutkonzentration nur langsam erreicht. Daher werden zur Narkoseeinleitung bevorzugt intravenös zu verabreichende Anästhetika verwendet, die die notwendige Blutkonzentration sehr schnell erreichen und somit einen schnellen Wirkungseintritt erzielen (Striebel 2014).

Die Hauptrisiken der Narkoseeinleitung sind Schwierigkeiten bei der Atemwegssicherung, die Aspirationsgefahr, Broncho- oder Laryngospasmen, Herz-Kreislauf-Störungen und allergische Reaktionen (Schulte am Esch, J. und Gottschalk 2011).

Die Schwere der möglichen Herz-Kreislauf-Störungen korreliert eng mit dem individuellen Risikoprofil des Patienten. Herz-Kreislauf-Störungen können sich in Form von Veränderungen des Blutdrucks (Hypertonie/Hypotonie), der Herzfrequenz (Bradykardie/Tachykardie) und in Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand

manifestieren. Eine Überwachung der Herzaktion, des Blutdruckes und der Atmung des Patienten ist gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) obligat, um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, kritische Situationen frühzeitig zu erkennen und die Allgemeinanästhesie zu steuern (Buhre und Rossaint 2003).

Die Aufrechterhaltung der Narkoseführung kann ebenfalls intravenös oder inhalativ erfolgen. Aufgrund der guten Steuerbarkeit werden hierzu oft Inhalationsanästhetika verwendet. Das einzige, sich nahezu uneingeschränkt auch für eine kontinuierliche Zufuhr und damit zur Narkoseaufrechterhaltung eignende intravenöse Hypnotikum ist Propofol (kürzeste Eliminationszeit, geringste Kumulationsgefahr; total intravenöse Anästhesie (TIVA)) (Thiel und Roewer 2009).

### **Propofol (Disoprivan®)**

Propofol wurde erstmals 1977 in Belgien als Hypnotikum an Menschen getestet (Kay und Rolly 1977). Die damals verwendete Trägerlösung Cremophor erzeugte durch die Bestandteile Rizinusöl und Ethylenoxid gehäuft unerwünschte Nebenwirkungen wie Anaphylaxien und Injektionsschmerzen. Heute wird als Standard-Trägerlösung eine Soja-Öl-Emulsion verwendet. Nach der Zulassung 1986 durch die FDA wurde Propofol 1988 auch in Deutschland zugelassen. Aktuell wird Propofol von einer Vielzahl von Herstellern vertrieben (Bushuven und Heise 2013)

Das chemische Grundgerüst von Propofol ist ein Phenolring mit zwei Isopropylgruppen (2,6-Diisopropylphenol, siehe Abbildung 1). Der Schmelzpunkt liegt bei 18 °C, der Siedepunkt bei 256 °C und der pKs-Wert bei 11. Das apolare, lipophile Molekül ist nicht in der Lage, Salze zu bilden (Bushuven und Heise 2013).

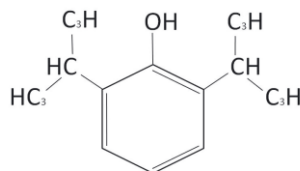


Abbildung 1: Strukturformel 2,6 Diisopropylphenol (Bushuven und Heise 2013)

Propofol wird zur Narkoseeinleitung, zur Narkoseaufrechterhaltung (TIVA) und zur Sedierung auf Intensivstationen eingesetzt (Bushuven und Heise 2013).

Der Wirkungseintritt nach intravenöser Gabe unterliegt verschiedenen Faktoren. Von entscheidender Bedeutung für die Zeit bis zum Erreichen des Bewusstseinsverlusts ist die Injektionsgeschwindigkeit. Studien von Peacock und Stokes konnten belegen, dass schnelle Injektionsgeschwindigkeiten von 200 mg/min mit einem signifikant rascheren Bewusstseinsverlust verbunden sind als langsame Injektionen von 50 mg/min. Weiterhin konnten sie zeigen, dass bei langsamer Injektion, im Vergleich zu schnellen Injektionsgeschwindigkeiten, signifikant weniger Propofol benötigt wird, um den Bewusstseinsverlust zu erzielen (Peacock et al. 1990; Stokes und Hutton 1991).

Nach intravenöser Verabreichung diffundiert Propofol schnell aus dem Blutkreislauf in blutreiche Organe (ZNS) und von dort weiter in periphere Kompartimente (siehe Abbildung 2). Der hypnotische Effekt setzt daher nahezu parallel zum Anstieg der Plasmakonzentration ein (Thiel und Roewer 2009). Diese Umverteilung aufgrund der guten Lipidlöslichkeit des Propofols wird mit einem Drei-Kompartiment-Modell beschrieben (Striebel 2014). Die Metabolisierung des Propofols erfolgt in Leber und Lunge, die endgültige Elimination renal.

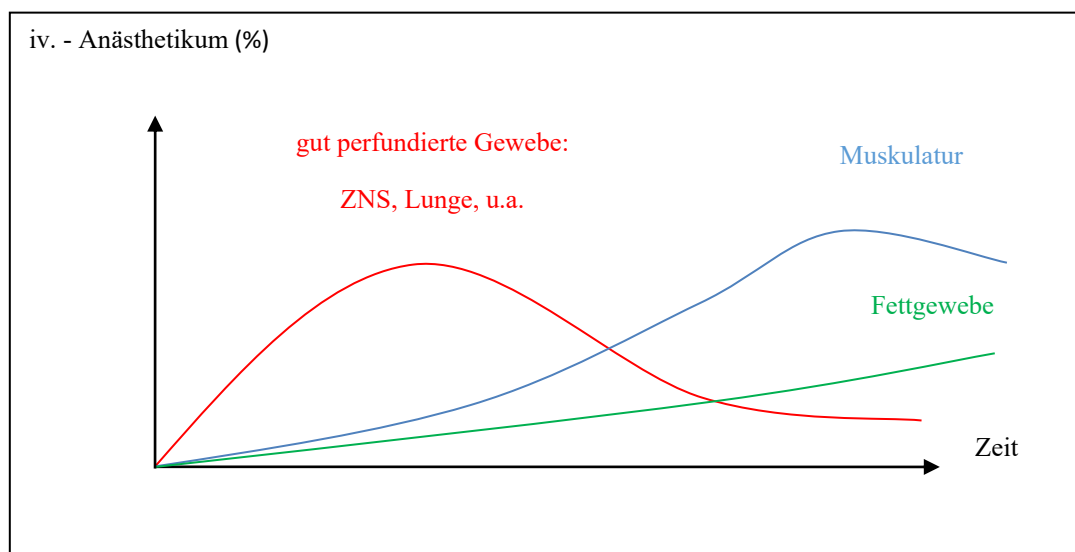


Abbildung 2: Verteilung von Injektionsanästhetika in verschiedenen Geweben nach einmaliger intravenöser (iv.) Injektion (Karow und Lange-Roth 2013)

Bei kontinuierlicher intravenöser Zufuhr von Propofol kommt es bei zunehmender Infusionsdauer zur Sättigung der tiefen Kompartimente und somit zur Kumulation im Fettgewebe, sodass zur Vermeidung überhöhter Plasmaspiegel Nachinjektionen deutlich reduziert werden müssen (Karow und Lange-Roth 2013).

Neben der Injektionsgeschwindigkeit hat auch der Proteinhaushalt des Patienten einen Einfluss auf die Wirkung des Propofols, da die proteingebundene Form von Propofol pharmakologisch unwirksam ist. Da sich im höheren Lebensalter durch Proteinmangel und verminderte Gefäßpermeabilität der zentrale Verteilungsraum verkleinert, liegt im Allgemeinen eine höhere Sensitivität gegenüber Sedativa vor (Schüttler und Ihmsen 2000).

Der molekulare Mechanismus der hypnotischen Wirkung des Propofols beruht auf Interaktionen mit Liganden-gesteuerten Ionenkanälen aus der Gruppe der Cys-Loop-Rezeptoren, wobei GABA (Gamma-Aminobutyric-Acid)<sub>A</sub>-Rezeptoren, eine zentrale Rolle spielen. Andere Rezeptoren bzw. Ionenkanäle des ZNS (z. B. Glycin-, Glutamat- und NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren haben keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung (Solt und Forman 2007; Olsen und Li 2011; Rüsch et al. 2012; Jayakar et al. 2014).

Neben seiner hypnotischen Wirkung dämpft Propofol auch Reflexe, wodurch eine gute Toleranz bei der Atemwegssicherung (Larynxmaske oder Trachealtubus) erreicht werden kann und Reflextachykardien (durch die Unterdrückung des Barorezeptoren-Reflexes) vermindert werden (Sellgren 1994; Bushuven und Heise 2013).

Durch eine Blockade spannungsabhängiger myokardialer L-Kalziumkanäle (Fassl et al. 2011) und durch die Sympathikolyse wirkt Propofol negativ inotrop. Dies resultiert in einer Verringerung des Schlagvolumens (Claeys et al. 1988). In Kombination mit einer Venodilatation (Muzi 1992) bewirkt dies durch das verringerte Preload im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus eine Kreislaufdepression während der Narkoseeinleitung, die sich in einer Verminderung des arteriellen Blutdrucks manifestiert (Kienbaum und Peters 2001).

Als möglicher weiterer Mechanismus der Kreislaufveränderungen wird ein Einfluss des Propofol auf das autonome Nervensystem diskutiert. Zusätzlich zu der sympatholytischen Wirkung wird auch eine milde vagolytische Wirkung durch die Beeinflussung des Bezold-Jarisch-Reflexes angenommen (Liu et al. 2011).

Die Studien zum Einfluss von Propofol auf die Herzfrequenz kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zahlreiche Studien wiesen bradykarde Herzfrequenzveränderungen bei Allgemeinanästhesien mit Propofol in Kombination mit Opioiden nach (Thomson und Yate 1987; Tramèr et al. 1997; Elliott et al. 2000). Besonders die Kombination von

Propofol mit Remifentanyl geht häufig mit Bradykardien einher (Elliott et al. 2000). Poterman et al. konnten zeigen, dass die prophylaktische Gabe von Atropin vor der Narkoseinduktion, zu einer signifikanten Verringerung der Abnahme der Herzfrequenz bei Propofol/Remifentanyl-basierten Narkoseregimen führt (Poterman et al. 2017).

Andere Studien, in denen Propofol ohne Opioide eingesetzt wurde, fanden dagegen keine klinisch relevanten Veränderungen der Herzfrequenz (Claeys et al. 1988; Short und Bufalari 1999). Jedoch konnten in Kombination von Propofol mit Suxamethonium ebenfalls bradykarde Herzfrequenzveränderungen nachgewiesen werden (Baraka 1988; Elliott et al. 2000).

Bisher konnte allerdings in Studien sowohl mit Hasen als auch mit Menschen nicht gezeigt werden, dass die alleinige Gabe von Propofol durch die Beeinflussung des Bezold-Jarisch-Reflexes Bradykardien auslösen kann (Cullen et al. 1987; Ma et al. 1999).

Die bislang publizierten Studien stützen die Annahme, dass Propofol eine negativ inotrope Wirkung besitzt und in Kombination mit Opioiden auch negativ chronotrop wirken kann. Sie bestärken somit die Aussage der Studiengruppe um Deutschmann et al., dass möglicherweise Propofol allein keine bradykarden Herzfrequenzveränderungen auslöst, sondern lediglich einen prädisponierenden Effekt für parasympathische Stimuli besitzt (Deutschman et al. 1994).

### Fentanyl

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid (4-Aminopiperidin-Derivat, siehe Abbildung 3).

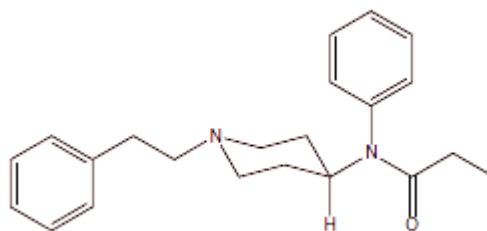


Abbildung 3: Strukturformel Fentanyl (Zöllner und Schäfer 2008)

„Opioide“ sind eine Substanzklasse, die natürlich vorkommende Opiate sowie halb- und vollsynthetische Substanzen umfasst. Die Ursprungssubstanz ist Morphin. Das Alkaloid Morphin wurde 1805 erstmals durch den deutschen Apotheker Friedrich Sertürner aus dem getrockneten Milchsafte der Mohnblume isoliert (Zöllner und Schäfer 2008).

Die verschiedenartigen Wirkungen von Opioiden beruhen auf der Bindung an unterschiedlichen Opioid-Rezeptoren ( $\mu$ ,  $\kappa$  und  $\delta$ -Rezeptoren) (Pert und Snyder 1973). Fentanyl ist ein reiner  $\mu$ -Rezeptor-Agonist und hat eine 80-100-fach stärkere Wirksamkeit als Morphin (Inturrisi 2002).

Intravenöse Anästhetika wie Propofol zeigen keine analgetischen Effekte. Im klinischen Alltag erfolgt daher die Allgemeinanästhesie mit Propofol in Kombination mit Opioiden. Das System der Schmerzerzeugung und Schmerzverarbeitung ist komplex, sodass die alleinige Ausschaltung des Bewusstseins während einer Narkose nicht genügt, um eine klinisch ausreichende Analgesie zu erzeugen. Bei der Narkoseeinleitung wird durch die intravenöse Injektion der Opioide eine schnelle analgetische und geringfügig sedierende Wirkung erzielt, durch die der Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks und die endokrine Stressantwort des Körpers vermindert werden. Diese verbesserte Kreislaufstabilität stellt einen Hauptvorteil der Opioide während der Narkoseeinleitung und Narkoseführung dar (Stanley 1987).

Vor dem Hintergrund des zunehmenden Alters und der Komorbiditäten der Patienten ist dies ein wichtiges Kriterium. Besonders durch eine schnelle intravenöse Injektion von Opioiden kann es zu einer Bradykardie und Hypotension kommen (Elliott et al. 2000). Neben den kreislaufdepressiven Wirkungen wie Bradykardie und Hypotension werden zudem negativ inotrope Effekte beschrieben (Thiel und Roewer 2009). Weitere relevante Nebenwirkungen während der Narkoseeinleitung sind eine dosisabhängige Atemdepression, Thoraxrigidität und Bronchokonstriktion.

Neben Fentanyl werden Sufentanil, Alfentanil und Remifentanil entsprechend ihrer unterschiedlichen Wirkdauer und analgetischen Potenz bei Narkosen und Analgosedierungen eingesetzt.

### **1.3.2 Veränderungen der Herzfrequenz**

#### **Definition der Herzfrequenz und des Herz-Zeit-Volumens**

Die Herzfrequenz wird definiert als Anzahl der Herzschläge pro Minute und ist abhängig vom Lebensalter (Tabelle 1), dem Geschlecht, der Körpertemperatur, der Vigilanz, dem sportlichen Trainingszustand und vegetativen Faktoren (Pschyrembel 2014).

Der physiologische Schrittmacher des Herzens ist der Sinusknoten, wobei die physiologische Herzfrequenz bei Erwachsenen in Ruhe meist mit 60-100/min angegeben wird (Hoppe 2011; Pschyrembel 2014).

**Tabelle 1:** Mittlere Herzfrequenz in Ruhe

Lebensalter	Herzfrequenz
Neugeborenes	120-140/min
Säugling	120-130/min
Erwachsene	60-80/min
Senium	80-85/min

Das Herz-Zeit-Volumen (HZV, synonym Herz-Minuten-Volumen) ist das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz und beschreibt die vom linken Ventrikel ausgeworfene Blutmenge pro Minute. Die Größe des HZV beträgt beim gesunden Erwachsenen ca. 4,5-6 L/min (Pschyrembel 2014).

$$\text{Herz-Minuten-Volumen} = \text{Schlagvolumen (ml)} \times \text{Herzfrequenz/min}$$

Veränderungen der Herzfrequenz sind unter physiologischen Bedingungen der wesentliche Mechanismus zur Anpassung der kardialen Auswurfleistung an den jeweiligen Bedarf. Die Herzfrequenz bildet eine entscheidende Stellgröße für das HZV. Die positive Assoziation zwischen Herzfrequenz und Kontraktilität wird durch den Bowditch-Effekt beschrieben (Custodis et al. 2012). Eine Zunahme der Herzfrequenz kann jedoch nur solange eine Steigerung des HZV bewirken, wie genügend Zeit zur Füllung der Ventrikel während der Diastole zur Verfügung steht. Eine kritische Verminderung der Ventrikelfüllung tritt ab Frequenzen von ca. 150/min auf. Dieser Effekt ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht festzustellen. Bei diesen Patienten konnte in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz eine Abnahme bzw. eine negative Kraft-Frequenz-Beziehung nachgewiesen werden. Bereits ab Frequenzen von 60/min kommt es hier zu keiner weiteren Steigerung der Kontraktionskraft (Peterson 2010).

Eine Anpassung des HZV kann auch durch eine Änderung des Schlagvolumens erfolgen, das durch den Sympathikotonus und den Frank-Starling-Mechanismus beeinflusst wird. Bei einer Sympathikus-bedingten Steigerung des HZV, zum Beispiel durch körperliche Arbeit oder Stress, kommt es zu positiv inotropen und chronotropen Wirkungen und somit zu einer starken Steigerung des HZV (Schrader et al. 2014). Sowohl eine zu starke Steigerung als auch ein starker Abfall der Herzfrequenz können zu einer Abnahme des HZV führen, die im schlimmsten Fall mit einem kardiogenen Schock einhergeht.

### **Bradykardie**

Ein Abfall der Herzfrequenz auf  $< 60/\text{min}$  wird als Bradykardie bezeichnet (Hoppe 2011; Pschyrembel 2014). Eine Bradykardie kann physiologisch in Form einer Sinusbradykardie, z. B. bei reduziertem Stoffwechsel oder im Schlaf vorkommen. Weiterhin können bei Sportlern asymptomatische Ruhefrequenzen zwischen 35-40/min auftreten, denen aber keine pathologische Bedeutung zugemessen wird. Die Sinusbradykardie im Wachzustand, die mit klinischen Symptomen wie Schwindel, Dyspnoe, Müdigkeit, Angina pectoris und Synkopen einhergeht, besitzt eine besondere klinische Relevanz. Zu den möglichen Ursachen zählen Erregungsbildungs- oder Erregungsleitungsstörungen, Elektrolytstörungen, Hypothyreose, Infektionen oder ischämische Ursachen (Hoppe 2011). Eine weitere Ursache für Bradykardie sind negativ chronotrope und dromotrope Pharmaka, zu denen neben den  $\beta$ -Blockern und Calcium-Antagonisten vom Diltiazem-Typ auch zahlreiche Medikamente wie Hypnotika und Opioide zählen.

### **Tachykardie**

Herzfrequenzen  $> 100/\text{min}$  werden als Tachykardien bezeichnet (Kalusche und Csapo 2004; Pschyrembel 2014). Tachykardien können ihren Ursprung im Sinusknoten (Sinustachykardie), in den Vorhöfen, den Kammern oder im Atrioventrikular-(AV)-Knoten haben. Sinustachykardien können physiologisch bei sportlicher Belastung, Anstrengung und Stress auftreten und sind die Folge der positiv chronotropen Wirkung des Sympathikus am Sinusknoten. Weiterhin kann auch bei Fieber ein Anstieg der Herzfrequenz beobachtet werden (Schrader et al. 2014). Neben den physiologischen Ursachen können auch Elektrolytstörungen, hormonelle Störungen wie Hyperthyreose, Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Klappenerkrankungen, allergische Reaktionen und Medikamente tachykarde Herzfrequenzveränderungen auslösen (Kalusche und Csapo 2004; Pschyrembel 2014).



Zu den Medikamenten, die die Entstehung von Tachykardien begünstigen, zählen Medikamente wie Adrenalin und Dobutamin. Als Sympathomimetika bewirken sie zum einen durch ihre positiv chronotrope und dromotrope Wirkung eine Steigerung der Herzfrequenz und Reizleitung, und zum anderen über  $\beta_1$ -Rezeptoren am Herzen eine Verstärkung der Kontraktionskraft des Myokards (Piper 2010).

Bei einem Anstieg der Herzfrequenz kommt es zu einer Abnahme der Diastole im Herzzyklus und somit zu einer verkürzten Zeit für die Füllung der Ventrikel und für die Koronardurchblutung. Die Dauer der Systole bleibt dagegen annähernd unverändert (Schrader et al. 2014).

Die hämodynamischen Folgen einer Tachykardie sind unterschiedlich und variieren in Abhängigkeit vom Ursprung der Tachykardie, der Frequenz, dem Myokardzustand, Koronarstenosen und vorbestehenden Klappenveränderungen.

Bei kardial vorerkrankten Patienten können Tachykardien mit einer Frequenz von 160-180/min ein schweres Schockbild hervorrufen, während andere Patienten Frequenzen von 200/min über längere Zeit tolerieren können (Kalusche und Csapo 2004). Bei herzgesunden Patienten nimmt bei körperlicher Belastung die Herzfrequenz zu. Da das Schlagvolumen bei diesen Patienten gleichbleibt, steigert sich das HZV. Diese Frequenzadaptation ist mit zunehmendem Alter deutlich eingeschränkt, sodass bei länger anhaltenden, höherfrequenten Tachykardien mit einer Herzinsuffizienz zu rechnen ist (Kalusche und Csapo 2004).

### **Veränderungen der Herzfrequenz während der Allgemeinanästhesie**

Die Inzidenz für perioperative Herzrhythmusstörungen unterliegt großen Schwankungen. Sie ist abhängig vom Patientenkollektiv und von der Art des chirurgischen Eingriffs (Butte et al. 2008). Perioperative Herzrhythmusstörungen treten besonders häufig bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen wie Koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien auf (Thompson und Balser 2004; Butte et al. 2008).

In einer großen multizentrischen Studie mit 17.000 Patienten unter Allgemeinanästhesie wurden bei ca. 50 % der Patienten Herzrhythmusstörungen in Form von Bradykardie/Tachykardie nachgewiesen. Mit 6.000 betroffenen Patienten waren Tachykardien deutlich häufiger als Bradykardien (Forrest et al. 1990).

Bothner et al. konnten 1999 in ihrer Studie zur Inzidenz perioperativer Ereignisse bei 2-5 % der Patienten (Gesamtzahl (n) = 120) eine Bradykardie und bei 1 % eine Tachykardie dokumentieren (Bothner et al. 1999).

In der Einleitungsphase der Allgemeinanästhesie unterstützen die eingesetzten negativ chronotropen, inotropen und dromotropen Medikamente den Abfall des zuvor bestehenden hohen Sympathikotonus (Stress, Aufregung) und somit die Entstehung von Bradykardien.

Während der Einleitung der Allgemeinanästhesie können durch die direkte Laryngoskopie und durch den Intubationsvorgang reflektorische Veränderungen ausgelöst werden. In den meisten Fällen äußern sich diese als sympathikoadrenerge Aktivierungen in Form von Blutdruckanstieg, einer Zunahme der Herzfrequenz und Arrhythmien (Pasch 1983). Ausgelöst werden diese Reaktionen durch Rezeptoren der oberen Luft- und Speisewege (Tomori und Widdicombe 1969; Rex 1970). Wesentlich seltener treten durch den Intubationsvorgang vagale Reaktionen wie Bradykardie, Überleitungsstörungen und Blutdruckabfälle auf (Prys-Roberts et al. 1998). Diese, durch die Intubation und Laryngoskopie ausgelösten Kreislaufreaktionen sind nicht per se als pathologisch einzustufen, können jedoch bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen zu einer zusätzlichen Belastung der Organe führen. Das Ausmaß der Reaktionen wird dabei entscheidend von der Art und Tiefe der Narkose beeinflusst (Pasch 1983).

Weiterhin kann es in der Phase der Narkoseeinleitung zu Komplikationen wie Hypoxie, Hyperkapnie, Laryngospasmen und Bronchokonstriktionen mit vagalen Reflexen kommen, die Bradykardien begünstigen (Marshall et al. 1984; Wennergren et al. 1989; Schulte am Esch, J. und Gottschalk 2011).

Die maschinelle Beatmung verursacht weitere hämodynamische Veränderungen während der Allgemeinanästhesie. Bei der spontanen Atmung nimmt während der Inspiration bei einem Atemzug-Volumen über 15 ml/kg, die Herzfrequenz zu und sinkt in der Expirationsphase wieder ab. Dieser Effekt wird als respiratorische Arrhythmie bezeichnet und beruht auf parasympathischen Einflüssen auf das Herz (Larsen 1997; Kurtz 2014). Im Gegensatz dazu nimmt unter maschineller Beatmung, insbesondere bei positivem endexpiratorischen Druck (PEEP), der intrathorakale Druck während der Inspiration zu. Es kommt zur Abnahme des venösen Rückstroms zum Herzen, einer verminderten Füllung der intrathorakalen Gefäße und des Herzens und damit zur Abnahme

des HZV und des arteriellen Blutdrucks (Larsen 1997; Kienbaum und Peters 2001). Eine Veränderung der Herzfrequenz unter mechanischer Beatmung wird hingegen kaum beobachtet (Luecke und Pelosi 2005) und konnte auch in tierexperimentellen Studien nicht gezeigt werden (Luce 1984).

## 1.3.3 Messung der Narkosetiefe

Am 30. März 1842 führte der Allgemeinmediziner Crawford Williamson Long in Georgia die erste Operation (OP) unter Verabreichung von Ether-Dämpfen durch (Buxton 1912). 1846 folgte in Boston die erste öffentliche Narkose durch den Zahnarzt Williams T. Morton. Das Überleben des Patienten und die Vermeidung von Schmerzen standen dabei im Mittelpunkt des ärztlichen Interesses.

Seit dieser Zeit haben sich die Anforderungen an die Qualität einer Narkose grundlegend verändert. Die Narkosetiefe hatte zunächst eine untergeordnete Bedeutung und ist bis heute schwer zu definieren. Erstmals versuchte der amerikanische Arzt John Snow 1847 verschiedene Stadien einer Mononarkose mit Ether zu erfassen (Snow 1953).

1920 erfolgte eine Einteilung der Narkosestadien (I–IV) durch den amerikanischen Anästhesisten Arthur Ernest Guedel, die sich an klinischen Veränderungen während der Ether-Inhalationsanästhesie orientierte (Guedel 1937). Zu den klinischen Parametern zählen Reflexe, Bewegungen, Pupillenweite, Atmung, Pulsstärke und Bewusstseinsstatus des Patienten (siehe Abbildung 4).

Narkosestadien	Bewußtsein	Atmung	Augenbewegungen	Pupillengröße	Brechreflex	Lidreflex	Conj.reflex	Cornealreflex	Sekr.reflex	Lichtreflex
I	uneingeschränkt = WACHHEIT leicht eingeschränkt mit ANALGESIE									
II	stark eingeschränkt mit EXZITATION		++++							
III	1 ausgeschaltet =		++++							
	2 CHIR. NARKOSE									
	3 mit zunehmender Tiefe									
	4									
IV	KOMA durch Intoxikation mit Zusammenbruch der veg. Funktionen									

Abbildung 4: Narkosestadien nach Guedel (1883–1956) (Pichlmayr 1985)

Ausgehend vom Wachzustand umfassen die Narkosestadien die Bewusstseinsveränderungen von der Analgesie bis hin zum Koma mit Zusammenbruch aller vegetativen Funktionen. Mit Zunahme der Narkosetiefe folgen dem Stadium der Bewusstlosigkeit und Analgesie das Stadium der Exzitation und die Stadien der leichten, mittleren und tiefen Narkose. Nach dem Erreichen der substanzspezifischen Toleranzschwelle des Gehirns führt eine weitere Narkosemittelzufuhr zu einer totalen zerebralen Depression, die einer Intoxikation entspricht und auch als „Asphyxiestadium“ bezeichnet wird (Guedel 1937; Pichlmayr 1985). Die klassische Einteilung wurde weiter verfeinert (Artusio 1954) und orientiert sich seit 1966 auch an EEG-Veränderungen (Kugler 1981).

Nach der Einführung von Muskelrelaxantien und Opioiden in die klinische Praxis der Allgemeinanästhesie setzt sich die Narkose aus vier Komponenten zusammen:

- motorische Blockade (Blockade der Muskelspannung und Bewegungsantwort)
- mentale Blockade (Blockade von Bewusstsein und Erinnerung)
- sensorische Blockade (Blockade der Schmerzperzeption)
- reflektorische Blockade (Blockade neurovegetativer und kardiozirkulatorischer Reaktionen) (Woodbridge 1957).

Das Guedel-Schema verlor durch den Einsatz der neuen Substanzen zunehmend seine klinische Relevanz.

Durch die Kombination der Hypnotika mit Opioiden und Muskelrelaxantien sowie durch den zunehmenden Einsatz balancierter Anästhesieverfahren können alle Komponenten nach Bedarf selektiv abgedeckt werden. Dies führt zu einer Verringerung der Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente, erschwert jedoch für den Anästhesisten auch die Beurteilung der adäquaten Narkosetiefe. Klinische Kriterien wie Atmung, Herzfrequenz, Blutdruck, Muskeltonus, Reflexe, Tränenfluss, Schwitzen oder Stirnrunzeln lassen sich durch eine verbesserte hämodynamische Stabilität und den Einsatz von Muskelrelaxantien deutlich schlechter zur Beurteilung der Narkosetiefe heranziehen als bei Mononarkosen.

Es bleibt die Frage, was Narkosetiefe eigentlich ist. Eine allgemeingültige Definition der Narkosetiefe existiert bis heute nicht. Durch die Berücksichtigung der vier Komponenten nach Woodbridge ergeben sich verschiedene Möglichkeiten der Überwachung der Narkosetiefe. Während der motorische Block durch ein neuromotorisches Monitoring (Relaxometrie) und der reflektorische Block durch hämodynamische Parameter

abgeschätzt werden können, wird die Ausschaltung des Bewusstseins (Hypnose) durch die Messung der elektrischen Aktivität des ZNS gemessen. Valide Messverfahren zur Überprüfung des sensorischen Blocks stehen bislang für den klinischen Betrieb noch nicht zur Verfügung.

Im Folgenden wird der Begriff der Narkosetiefe synonym für den mentalen Block und somit für die Ausschaltung des Bewusstseins bzw. die Schlaftiefe verwendet. Um die klinischen Veränderungen durch diese erschwerten Bedingungen besser beurteilen zu können, wurden zahlreiche Score-Systeme entwickelt.

Wie bereits in Kapitel 1.1 erwähnt, zählt der PRST-Score zu den bekanntesten Score-Systemen. Die Hauptlimitation dieses Scoresystems besteht darin, dass es sich verschiedener Surrogatparameter bedient, ohne direkt den Einfluss der Medikamente auf das ZNS zu messen. Diese Surrogatparameter haben zudem vor dem Hintergrund der heute überwiegend durchgeführten Kombinationsnarkosen und der bei vielen Patienten vorliegenden Begleiterkrankungen und Begleitmedikation mit Einfluss auf die kardiale Funktion, häufig keine Aussagekraft mehr (Schmidt et al. 2008).

Die ebenfalls in Kapitel 1.1 beschriebene isolierte Unterarmtechnik („isolated forearm technique“) ist aufgrund der Gefahr von Druckläsionen und Ischämien nur für kurze OPs geeignet und konnte sich daher in der klinischen Praxis nicht durchsetzen (Daude-  
rer und Schwender 2006).

Vor dem Hintergrund der Unzulänglichkeiten der Überwachung der Narkosetiefe mittels rein klinisch orientierter Verfahren konzentrierte sich die Forschung in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend auf die Erfassung der Narkosetiefe am Zielorgan der Anästhetika, dem Gehirn. Der Fortschritt in der Computertechnologie ermöglichte die Entwicklung zahlreicher Monitorsysteme zur Überwachung der Narkosetiefe auf der Basis der Auswertung des Roh-EEG bzw. der evozierten Potentiale.

### **1.3.4 Grundlagen der Elektroenzephalographie**

Durch seine Arbeiten zum Nachweis von Hirnströmen gilt der Neurologe und Psychiater Hans Berger als der Begründer der klinischen Elektroenzephalographie. 1929 konnte er erstmals Potentialschwankungen von der Kopfhaut ableiten, die ihren Ursprung in der elektrischen Aktivität der Großhirnrinde haben (Berger 1929).

1933 führte Berger erstmals EEG-Ableitungen unter Chloroform-Narkose beim Menschen durch. Anerkennung fanden seine Arbeiten jedoch erst, nachdem sie durch die Arbeiten des Nobelpreisträgers Edgar Adrian bestätigt wurden (Adrian und Matthews 1934; Pichlmayr et al. 1984).

Die Potentialschwankungen entstehen durch die summierten exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentiale der kortikalen Pyramidenzellen und der Potentiale der Gliazellen. Im Gegensatz zu den Aktionspotentialen der Ganglienzellen verlaufen diese Potentiale deutlich träger und unterliegen nicht dem Alles-oder-Nichts-Gesetz. Durch die entstehenden Überlagerungen können die Potentiale an der Hautoberfläche in Form von kortikalen Feldpotentialen registriert werden.

Kortikale Feldpotentiale sind elektrische Dipole und geben durch die auftretenden Ladungsverschiebungen die Richtung des Stromflusses vor. Entscheidend für das EEG sind dabei die räumliche Struktur und die Richtung der elektrischen Dipole. Die senkrecht in der Hirnrinde angeordneten großen Pyramidenzellen sind die bedeutendsten Potentialquellen der Hirnrinde. Eine entscheidende Bedeutung für den Rhythmus des EEG hat darüber hinaus der Thalamus und die *Formatio reticularis* (Rampil 1998; Zschocke 2006).

Das Spontan-EEG wird zunächst über Rohdaten erfasst. Das EEG von allen Ableitelektroden wird gegen einen gemeinsamen Bezugspunkt am Kopf abgeleitet. Dabei werden die Differenzen zwischen den EEG-Potentialen zwischen zwei Elektroden gemessen und mittels Differenzverstärkern registriert. So können Störpotentiale effektiv unterdrückt werden, jedoch kann es auch zu Fehldarstellungen im EEG kommen. Durch eine Verschaltung unterschiedlicher Elektroden für denselben EEG-Abschnitt können diese Effekte minimiert werden. Diese Technik wird heute in der digitalen EEG-Analyse genutzt (Zschocke 2006).

Die kontinuierlichen Potentialänderungen werden mittels Elektroden nach dem internationalen 10-20-System von der Hautoberfläche abgeleitet und anhand von Frequenz, Amplitude, Häufigkeit, Form, zeitlicher Abfolge/Beziehung und topographischer Verteilung ausgewertet.

Das Frequenzspektrum der spontanen EEG-Potentiale (Roh-EEG) der Kopfoberfläche reicht von 0-30 Hz (siehe Abbildung 5) und wird durch die Häufigkeit der Potentialänderungen bestimmt. Maßgeblich für den Grundrhythmus ist die okzipitale Hirnregion.

Die Amplitude liegt im Mikrovoltbereich zwischen 10-100  $\mu\text{V}$  und wird wesentlich durch die Auswahl der Elektrodenverschaltung beeinflusst (Zschocke 2006).

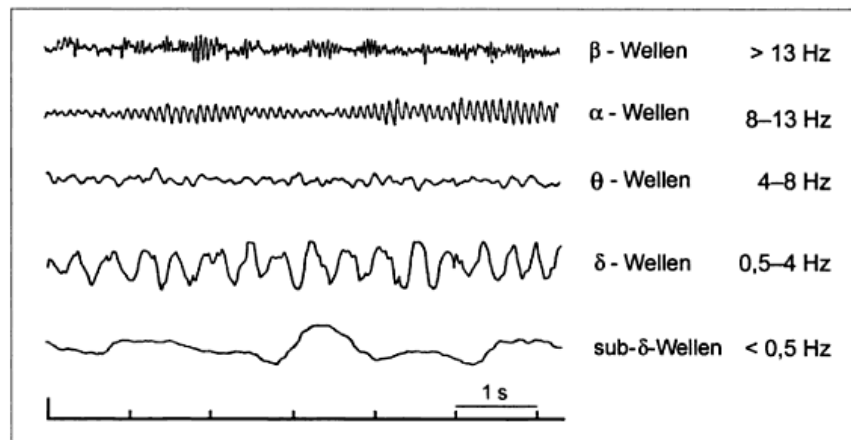


Abbildung 5: Einteilung und Bezeichnung der Frequenzbereiche des EEG (Zschocke 2006)

Für die Auswertung des EEG sollten das Alter und der Bewusstseinszustand des Patienten berücksichtigt werden, da diese Parameter die Einstufung der EEG-Muster in normal bzw. pathologisch beeinflussen. Abhängig vom Vigilanzgrad und von verschiedenen Schlafstadien zeigen sich charakteristische EEG-Veränderungen (Graf und Hamer 2012). Eine Übersicht über die charakteristischen EEG-Muster, Frequenzen und die zugehörigen Vigilanzstadien ist in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Übersicht der EEG-Muster in verschiedenen Vigilanzstadien; modifiziert nach (Zschocke 2006; Graf und Hamer 2012)

EEG-Muster	Frequenz	Vorkommen
<b>Alpha-Wellen</b>	8–13 Hz	okzipitaler Grundrhythmus bei 85 % der Erwachsenen bei wachem Patienten mit geschlossenen Augen („entspannte Wachheit“)
<b>Beta-Wellen</b>	13–30 Hz	bei Augenöffnung und mentale Aktivität im REM-(Rapid-eye-movement)-Schlaf
<b>Gamma-Wellen</b>	> 30 Hz	bei starker Konzentration und Lernprozessen
<b>Delta-Wellen</b>	1–4 Hz	in tiefem traumlosen Schlaf
<b>Theta-Wellen</b>	4–7 Hz	im Schlafen oder bei starker Müdigkeit

Da die von der Kopfhaut abgeleiteten, elektrischen Spannungsschwankungen sehr niedrig sind, sind die Ableitungen störanfällig. Sowohl technische Artefakte, beispielsweise durch fehlerhaft sitzende Elektroden, als auch patientenbezogene Störungen im Sinne von Muskelartefakte oder ähnliches sind möglich.

Vor dem Hintergrund, dass Veränderungen des Vigilanzniveaus im Roh-EEG offensichtlich mit Veränderungen der Frequenz einhergehen, basiert die Narkosetiefemessung zu großen Teilen auf einer Auswertung der EEG-Frequenzen. Grundlage dieser frequenzbasierten Auswertung des Roh-EEG ist die „Fast-Fourier-Transformation“ (FFT). Mit Hilfe der FFT wird das Roh-EEG in die konstituierenden Sinuskurven zerlegt und kann dann mittels Spektralanalyse als sog. Leistungs- oder Powerspektrum dargestellt werden (Priestley 1981). Das Powerspektrum bezeichnet dabei das Auftreten einzelner Frequenzbereiche in einer vorgegebenen zeitlichen EEG-Epoche sowie den Anteil des jeweiligen Sequenzbereiches am Gesamtpowerspektrum (Schmidt und Bischoff 2006) (siehe Abbildung 6).

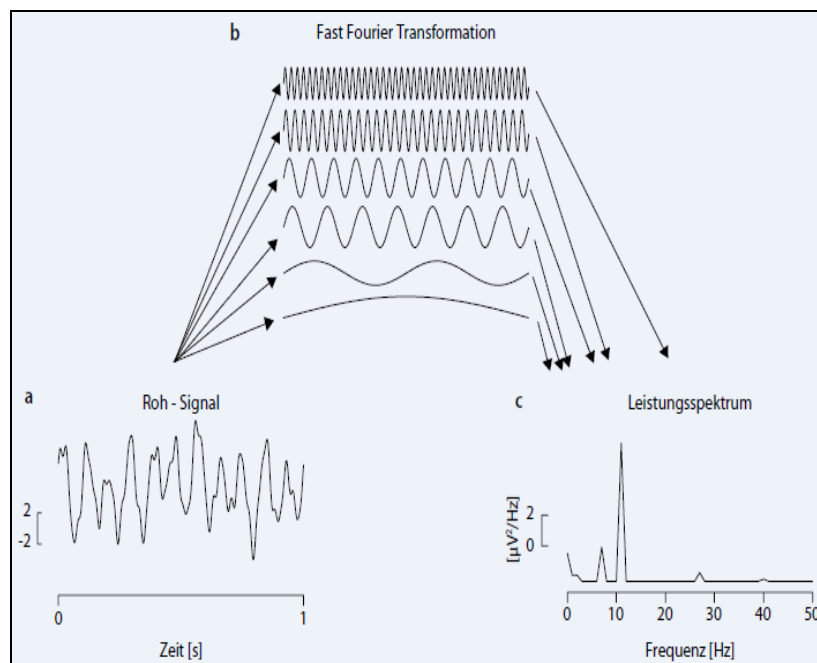


Abbildung 6: Berechnung des Leistungsspektrums – Beispiel für ein konstruiertes „Wach-EEG“ (Schmidt et al. 2008)

- (a) Nach Digitalisierung des spontanen EEG erfolgt die Frequenzanalyse mit Hilfe der FFT
- (b) Das Ergebnis wird als Leistungsspektrum angegeben
- (c) Eine hohe Übereinstimmung entspricht einem hohen „Peak“

Basierend auf der Spektralanalyse lassen sich bestimmte spektrale Parameter berechnen. Typische, in der Narkosetiefemessung zum Einsatz kommende spektrale Monoparameter sind: die Medianfrequenz (MF, jeweils 50 % der Frequenzen liegen ober- und unterhalb), die spektrale Eckfrequenz (SEF; 90 % bzw. 95 % der Frequenzen liegen unterhalb) und die Peakfrequenz (PF; Frequenz mit der höchsten spektralen Leistung am Leistungszentrum) (Rampil 1980; Schmidt und Bischoff 2006). (siehe Abbildung 7).



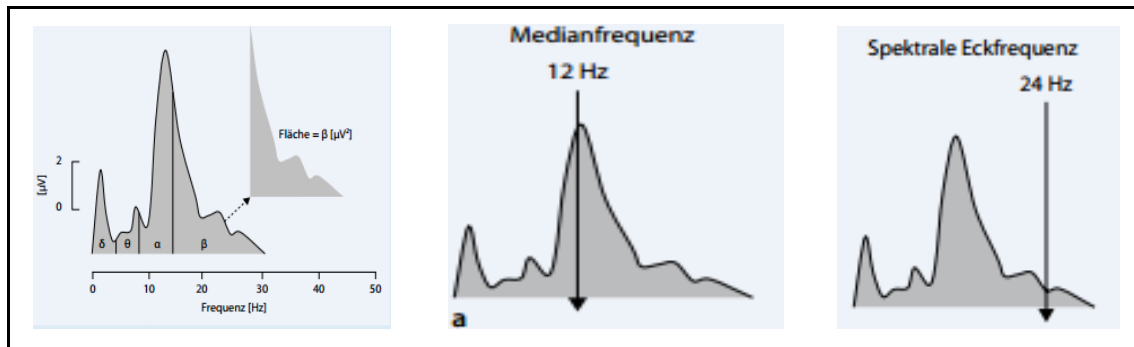


Abbildung 7: Frequenzbänder – beispielhafte Flächenberechnung für das  $\beta$ -Band; Medianfrequenz (MF) und spektrale Eckfrequenz (SEF) (Schmidt et al. 2008)

### 1.3.5 Veränderungen des EEG während der Allgemeinanästhesie

1937 verwendete Gibbs erstmalig das EEG zur Messung und Beurteilung der hypnotischen Effekte von Anästhetika auf das ZNS. Dabei konnte er Veränderungen der charakteristischen EEG-Muster während der Narkose nachweisen (Gibbs et al. 1937).

Wie bereits beschrieben besitzt das spontane EEG im entspannten Wachzustand eine hohe Frequenz mit niedriger Amplitude ( $\alpha/\beta$ -Aktivität) (siehe Tabelle 2). Bei steigenden Konzentrationen von Anästhetika und potenten Analgetika kommt es zu einer Verlangsamung der Frequenz bei gleichzeitiger Zunahme der Amplitude (Initiale Desynchronisation). In diesem Zustand überwiegen Theta-Wellen und Delta-Wellen. Eine weitere Steigerung der Anästhetikazufuhr führt zu einer weiteren Minderung der Aktivität bis hin zum Nulllinien-EEG. Unter sehr hohen Dosierungen zeigt sich ein „Burst Suppression-Muster“, bei dem sich isoelektrische Aktivität (Suppression) und hochfrequente Anteile (Burst) abwechseln (Wilhelm 2006). Dieser Effekt entsteht beispielsweise bei Narkosen mit Thiopental (Clark und Rosner 1973). Im Rahmen der Allgemeinanästhesie kommt es zu einer charakteristischen, meist dosisabhängigen Veränderung der Hirnaktivität und somit auch zu einer Veränderung der MF, PF und SEF. Studien belegen diesen Effekt für Alfentanil, Fentanyl, Sufentanil, Thiopental und Propofol (Scott et al. 1985; Bowdle und Ward 1989; Chi et al. 1991; Schwender et al. 1996).

Zudem führen Etomidat, Metohexital und Propofol (Schwilden und Stoeckel 1980; Schwilden et al. 1985, 1987; Schwilden et al. 1989) sowie das volatile Anästhetikum Isofluran (Schwilden und Stoeckel 1987) zu einer dosisabhängigen Abnahme der MF.

Schwierigkeiten bei der Analyse des spontanen EEG treten vor allem zu Beginn der Anästhesie (Exzitationen) und in der Phase der tiefen Narkose (Burst Suppression) auf.

In diesen Bereichen zeigt sich ein mehrphasiger Verlauf, der die Aussagekraft der Spektralparameter limitiert (Schmidt et al. 2008).

Die Arbeitsgruppe um Bruhn konnte die eingeschränkte Aussagekraft des spontanen EEG und der SEF bei steigender Anästhetikakonzentration belegen (Bruhn 2003) (siehe Abbildung 8).

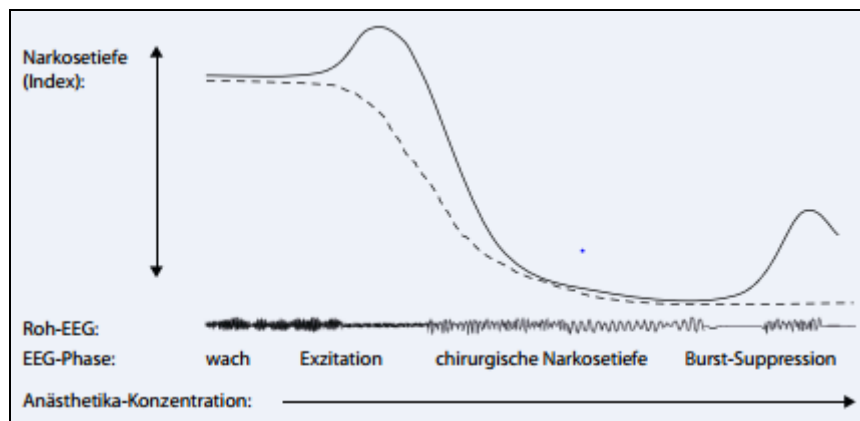


Abbildung 8: Narkosetiefe und zunehmende Anästhetikakonzentrationen (Schmidt et al. 2008)

gestrichelte Linie = idealer monophasischer Narkosetiefe-Index; durchgezogene Linie = mehrphasiger Verlauf der spontanen EEG-Aktivität, z. B. SEF; unten = Roh-EEG

Aufgrund der Schwächen der spektralen Monoparameter wurden Monitorsysteme zur Messung der Narkosetiefe entwickelt, die das kontinuierliche EEG-Signal über das Niveau der Spektralanalyse hinaus analysieren. Diese Verfahren wandeln das EEG-Signal in eine dimensionslose Zahl um, die mit dem Grad der Vigilanzminderung bzw. Bewusstlosigkeit korreliert.

Zu den EEG-basierten Monitoren, die eine Berechnung der Narkosetiefe mittels prozessiertem Roh-EEG über das Niveau der Spektralanalyse durchführen, zählen das E-Entropie Modul (GE, Healthcare, USA), der Narcotrend Compact Monitor (Monitor Technik, Deutschland), der Cerebral State Monitor (Danmeter, Dänemark), der Patienten State Index Monitor, der SEDLine (Masimo, USA), der SNAP II (Stryker, USA) und der in dieser Untersuchung eingesetzte BIS-System-Monitor (Covidien, Deutschland) (Musialowicz und Lahtinen 2014).

### 1.3.6 Bispektral-Index-(BIS)-Monitor

Der BIS-Monitor wurde als erster kommerziell erhältlicher Monitor zur Messung der Narkosetiefe durch die Firma Aspect Medical System 1992 auf den Markt gebracht.

1996 erhielt er die Zulassung durch die FDA zur Überwachung der Wirkung von Anästhetika. 2003 wurde sein Einsatz zur Steuerung der Anästhetikagabe zur Vermeidung von intraoperativer „awareness“ während einer Vollnarkose durch die FDA genehmigt (Wallenborn 2012).

Die Signalaufnahme beim BIS-Monitor erfolgt über eine spezielle, nicht-invasive Einmal-Klebeelektrode (BIS-Sensor) im Bereich des Frontalhirns (siehe Abbildung 9). Nach Umwandlung des EEG-Signals wird der BIS-Wert generiert. Der Monitor ist sowohl als freistehender Kompaktmonitor als auch als Einschub-Modul für die meisten Anästhesie-Monitorsysteme erhältlich.

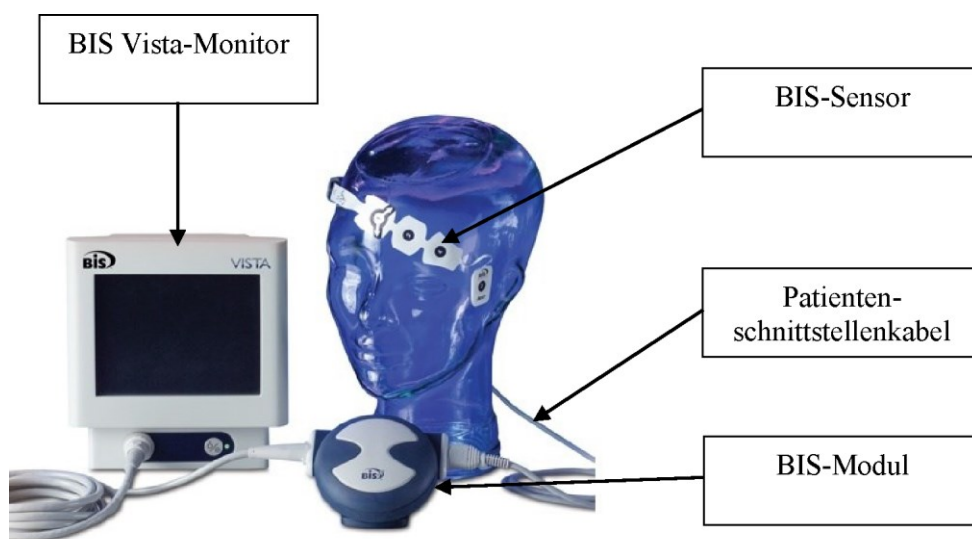


Abbildung 9: BIS Vista-Monitorsystem bestehend aus folgenden Komponenten: BIS Vista-Monitor, BIS-Sensor, BIS-Modul, Patientenschnittstellenkabel, modifiziert nach (Covidien 2017)

Der exakte Algorithmus für die Berechnung des BIS-Wertes wurde von der Firma bis heute nicht veröffentlicht, Teilaspekte wurden jedoch beschrieben (Rampil 1998).

Bei der Auswertung des digitalen Roh-EEG wird ein Hochpass- und Tiefpassfilter verwendet sowie eine Einteilung in EEG-Epochen vorgenommen (siehe Abbildung 11). Im nächsten Schritt werden die Daten von Artefakten bereinigt (EKG, Augenbewegung, Schrittmacher, Varianzausgleich). In die weitere Analyse werden nur artefaktfreie oder -bereinigte Datensätze eingeschlossen (Schmidt und Bischoff 2004). Diese werden auf „Burst-Suppression-Muster“ untersucht, wobei die Anteile des isoelektrischen EEG mit  $\pm 5$  mV länger als 0,5 s während der letzten 60 s als Burst-Suppression-Ratio bezeichnet werden (Schmidt et al. 2008).

Die Spektralanalyse auf dem Boden der FFT ermöglicht die Analyse der Frequenzverteilung über einzelne EEG-Abschnitte (EEG-Epochen). Das Verhältnis der empirisch ermittelten Frequenzen 30–47/s und 11–20/s wird als Beta-Ratio bezeichnet (Schmidt et al. 2008).

Die Bispektralanalyse analysiert neben dem Frequenzspektrum auch Phasenbeziehungen zwischen einzelnen Frequenzen. Der SynchFast Slow beruht auf der Bispektralanalyse und gibt das Verhältnis aller bispektralen Peaks zwischen 0,5–47 Hz und 40–47 Hz wieder (Schmidt et al. 2008) (siehe Abbildung 10).

Der BIS-Index stellt somit eine Multisystem-Analyse dar, die sich aus Spektral-, Bispektral-, Burst-Suppression-Analyse und dem Einfluss weiterer Subparameter zusammensetzt (Rampil 1998). Die Auswahl der Subparameter beruhte initial auf einer Datenbank von ca. 1500 Anästhesien bzw. 5000 h EEG-Aufzeichnungen und orientierte sich an hypnotischen Endpunkten (Rampil 1998). Die Subparameter, die über diese empirischen Datensätze ausgewählt wurden, werden in bislang nicht publizierter Form gewichtet und automatisch in den BIS-Wert überführt.

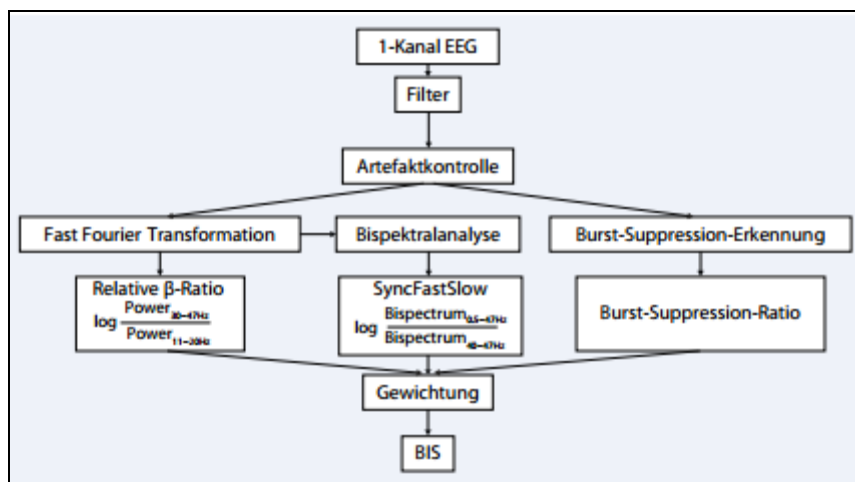


Abbildung 10: Vereinfachtes Schema des BIS-Algorithmus, neben der Burst-Suppression-Ratio gehen Parameter aus dem Powerspektrum und Parameter aus der Bispektral-Analyse in den Index ein (Schmidt et al. 2008)

Der BIS-Wert wird nach Analyse des Roh-EEG aus mehreren Subparametern berechnet und stellt eine dimensionslose Zahl zwischen 0 (keine EEG-Aktivität) und 100 (wach) dar. Der BIS-Indexbereich stellt dabei ein Kontinuum dar, wobei die ermittelten Werte mit den wichtigsten klinischen Endpunkten und EEG-Veränderungen während der Verabreichung von Anästhetika korrelieren (Wallenborn 2012) (siehe Abbildung 11).

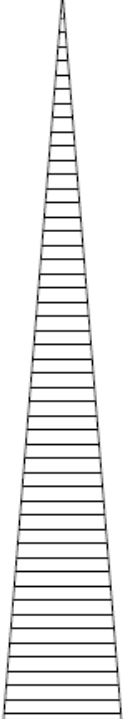
Anästhetikadosis/ Narkosetiefe	Vigilanz/Hypnoselevel	BIS-Wert
	Wachheit	100-90
	Müdigkeit/Sedierung	89-70
	Sedierung/oberflächliche Anästhesie	69-61
	Allgemeinanästhesie	60-40
	tiefe Allgemeinanästhesie	<40
	Burst-Suppression- bis Nulllinien-EEG	0

Abbildung 11: BIS-Indexbereich und zugehörige Hypnoselevel (Wallenborn 2012)

Dies gilt auch für die schwierig zu analysierenden Bereiche (Exzitationsstadium) bei Einleitung der Anästhesie und die tiefe Narkose mit den Burst-Suppression-Mustern, bei denen es trotz zunehmender Anästhetikadosierung zu paradoxen Anstiegen der EEG-Aktivität kommt. Durch die Verwendung der „relativen  $\beta$ -Ratio“ und der „Burst-Suppression-Ratio“ kann dieses Problem behoben und eine gute Korrelation zwischen Anästhetikakonzentration und BIS gewährleistet werden (Bruhn 2006). Diese Korrelation konnte für Propofol, Isofluran und Desfluran gezeigt werden (Song et al. 1997; Katoh et al. 1998; Bruhn et al. 2003). Weiterhin besteht ein Zusammenhang zwischen BIS und unterschiedlichen Graden der Sedierung für Propofol, Isofluran, Midazolam und Alfentanil (Schmidt und Bischoff 2004). Durch den Zusammenhang zwischen Anästhetikadosierung und Sedierungsgrad ist es möglich, mit Hilfe des BIS-Monitorings die Narkosetiefe einzuschätzen und damit den mentalen Block der Narkose darzustellen. In der vorliegenden Studie wurde der BIS-Monitor (BIS VISTA-Monitorsystem der Firma Covidien, Deutschland) Software Version 3.0 verwendet.

## **2 Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Diese prospektiv randomisierte Studie wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Marburg (AZ:109/10; Datum der Zustimmung: 23.08.2010) am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, durchgeführt. Vor Einschluss in die Studie wurde von jedem Patienten das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Die Patientenrekrutierung erfolgte von Februar 2012 bis April 2013.

Patienten, die zur Aufklärung und Vorbereitung der anstehenden Allgemeinanästhesie die Prämedikationsambulanz besuchten, wurden von den Promovenden (Scarlett Tappert, Dennis Nageldick) hinsichtlich ihrer Eignung zur Teilnahme an der Studie gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.1.1) überprüft. Patienten, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden nach Beendigung der anästhesiologischen Aufklärung, spätestens aber am Vortag der OP, in mündlicher und schriftlicher Form durch einen der Prüfarzte (D. Rüscher, C. Arndt, L. Eberhardt, H. Wulf) über die Studie informiert und aufgeklärt (schriftlicher Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung siehe Anlagen A+B).

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

##### **Einschlusskriterien**

Grundsätzlich kamen Patienten, bei denen elektive Eingriffe im Bereich der Dermatologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Ophthalmologie und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (MKG) in Allgemeinanästhesie geplant waren in Frage, da diese im selben Operationstrakt operiert wurden (Zentral-OP-B, ZOP-B). Im ZOP-B wurde der für diese Studie bereitgestellte BIS-Monitor vorgehalten. Ferner werden erwachsene Patienten dieser Fachrichtungen, anders als Patienten anderer Fachrichtungen, nicht regelhaft mit einem Benzodiazepin prämediziert (siehe Ausschlusskriterien). Als orale Prämedikation erhielten die Patienten unmittelbar vor dem Transport in den Operationsbereich 90 mg Etoricoxib und 100 mg Tapentadol.

Zudem bestanden Vorgaben bezüglich des Ausmaßes der Begleiterkrankungen. Als Maßstab wurde hierfür die von der amerikanischen Anästhesiengesellschaft (American Society of Anesthesiologists, ASA) eingeführte Einteilung der körperlichen Verfassung

von Patienten verwendet. Die erste Version wurde 1941 durch die ASA veröffentlicht (Saklad M. 1941; Irlbeck et al. 2017). Die derzeit gültige Version der ASA Physical Status Classification mit Beispielen für die jeweilige Klasse findet sich in Tabelle 3.

**Tabelle 3:** ASA-Klassifikation, übersetzt aus dem Englischen in Anlehnung an die von der ASA herausgegebene ASA Physical Status Classification (American Society of Anesthesiologists 2014)

ASA-Klassifikation	Definition	Beispiele
ASA I	gesunder Patient	Gesunder Patient, Nichtraucher, geringer Alkoholkonsum
ASA II	Patient mit leichter systemischer Erkrankung	Gesunder Raucher, gut eingestellte Arterielle Hypertonie / Diabetes mellitus
ASA III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung	Schlecht eingestellte Arterielle Hypertonie / Diabetes mellitus, Adipositas (BMI>40kg/m <sup>2</sup> ), Alkoholabusus, regelmäßige Dialyse
ASA IV	Patient mit lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung	Sepsis, schwere Einschränkung der Ejektionsfraktion, Disseminierte Intravasale Gerinnung
ASA V	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird	Massives Trauma, Rupturiertes Aneurysma, Mesenterialischämie, Intracerebrale Blutung
ASA VI	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden	

Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie war die Zugehörigkeit zu den ASA-Klassen I-III.

Weiter musste eine Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vorliegen.

### Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre
- Notfalleingriff
- bereits bewusstseinsgetrübt oder sedierter Patient
- bekannte Schwangerschaft
- Indikation für Schnellintubation (Ileus-Einleitung)
- Kontraindikationen für eines der verwendeten Medikamente
- regelmäßige oder permanente Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf das ZNS

- Erkrankungen, die zu Veränderungen des Spontan-EEG oder der Anästhetikaempfindlichkeit führen können
- Benzodiazepine in der Prämedikation

### 2.2 Randomisierung

Am Tag der OP, unmittelbar vor der Narkoseeinleitung, wurden die Patienten durch das Öffnen eines Umschlages, der die Gruppenzuordnungsinformation enthielt, randomisiert. Die verschlossenen und durchnummerierten Umschläge (1–240) enthielten die Gruppenzuordnungsinformationen (im Verhältnis 1:1):

Gruppe 1: Einleitung nach BIS-Monitoring (BIS-Gruppe)

Gruppe 2: Einleitung nach Standard-Monitoring; BIS-Monitoring verdeckt (Standard-Gruppe).

Im Verlauf der Studie wurde immer der Umschlag mit der kleinsten Nummer geöffnet. Die Randomisierungsliste wurde im Vorfeld durch Mitarbeiter der Studienzentrale der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, die nicht an der klinischen Studie beteiligt waren, mit Hilfe der Internetseite: <http://www.randomnumbers.info> erstellt.

### 2.3 Versuchsdurchführung

#### 2.3.1 Vorbereitung und Monitoring

Die Vorbereitung der Studienteilnehmer erfolgte durch das Anästhesie-Pflegepersonal und durch die Doktoranden der Studie in den standardmäßig verwendeten Einleitungseinheiten des ZOP-B. Nach Identifikation des Patienten wurde das Vorliegen der unterschriebenen Einverständniserklärung sichergestellt sowie Nüchternheit, Prämedikationseinnahme, Allergien und etwaige Refluxbeschwerden erfragt.

Alle Patienten erhielten ein Standard-Monitoring nach Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anesthesiologie und Intensivmedizin (DGAI):

- kontinuierliche 3- oder 5-Kanal-EKG-Ableitung
- nicht-invasive, oszillometrische Blutdruckmessung zur Ermittlung des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdrucks
- pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung



Abweichend zum klinischen Usus erhielten die Patienten ergänzend zum Standard-Monitoring bereits vor Beginn der Einleitung eine EEG-basierte Anästhesie-Tiefenüberwachung mittels BIS-Monitoring (BIS VISTA-Monitorssystem der Firma Covidien, Deutschland, siehe Abbildung 12).

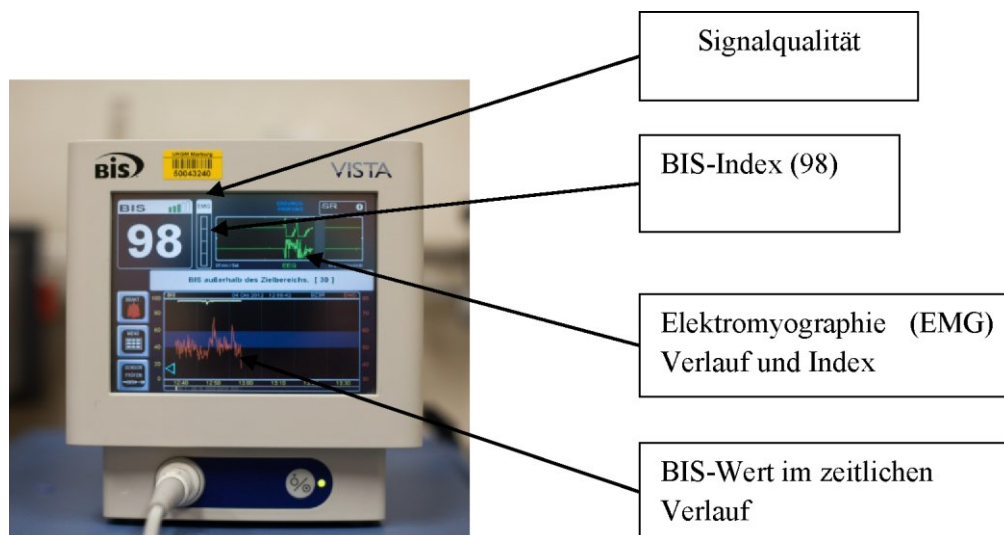


Abbildung 12: BIS VISTA-Monitor Version 3.0; Monitorsystem der Firma Covidien, Deutschland

Die BIS-Elektrode wurde nach gründlicher Reinigung der Stirn mit Alkohol nach Vorgaben des Herstellers platziert (siehe Abbildung 13) und an den Monitor angeschlossen. Anschließend wurde die störungsfreie Ableitung der BIS-Elektrode überprüft. Nach korrekter Installierung wurden die Einstellungen des Gerätes bezüglich Mess- und Anzeigeintervall überprüft. Um möglichst aktuelle BIS-Werte zu registrieren, wurde die kürzeste Mittelungszeit (smoothing rate) von 10 s ausgewählt.



Abbildung 13: Platzierung der BIS-Elektrode

Weiterhin erhielten die Patienten einen venösen Zugang (18–20 Gauge (G)) am Handrücken bzw. Unterarm, über den mittels Dreiwegehahn das Propofol durch Verwendung einer Spritzenpumpe (Perfusor<sup>®</sup> Compact, B. Braun, Melsungen, Deutschland) appli-

ziert wurde. Ferner wurden den Patienten nach Anlage des Venenweges eine Ringer-Acetat-Lösung (Volumen berechnet nach dem Körpergewicht (KG)) verabreicht. Bei Patienten, deren BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> lag, wurde das infundierte Volumen entsprechend einem angenommenen BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> berechnet (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Berechnung der Infusionslösung nach dem Body-Mass-Index (BMI)

BMI = KG in kg / (Körpergröße in m)<sup>2</sup>

Infusion bis BMI 25: 4 ml/kg KG

Infusion bei BMI > 25: Ideales KG (x) bei BMI= 25 berechnen:

$$25 = x / (\text{Körpergröße in m})^2 ; x = 25 \times (\text{Körpergröße in m})^2$$

Infusionsmenge = 4 ml/kg KG des idealen KG (x)

Nach der vollständigen Verabreichung der Infusionslösung (4 ml/kg KG Ringer-Acetat-Lösung, siehe Tabelle 4) wurde mit der Anästhesie-Einleitung begonnen. Im Anschluss wurden während der Einleitung allen Patienten maximal 50 ml Natriumchlorid (NaCl) - Lösung infundiert, um hämodynamische Veränderungen durch zu große Volumensubstitution zu vermeiden (Dokumentationsbögen siehe Anlagen D).

### 2.3.2 Anästhesie-Einleitung

Nach Erhebung der Baseline-Daten (t = -240 s) für BIS, Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoff-Sättigung wurde mit der Präoxygenierung des Patienten (Sauerstoff-Aufsättigung des Patienten über eine dicht sitzende Gesichtsmaske) begonnen.

Die Patienten beider Studiengruppen erhielten als erstes Medikament Fentanyl (Fentanyl®-Janssen, Neuss Deutschland) intravenös in einer Dosierung von 0,2 mg. Patienten, die unter 55 kg wogen oder älter als 70 Jahre waren, erhielten eine Dosis von 0,1 mg. Nach 4 min Wartezeit wurde mit der Gabe des Hypnotikums Propofol (Propofol 1 % MCT, Fresenius Kabi, Bad Homburg Deutschland) begonnen (t = 0 s). Jede Propofolbolusapplikation erfolgte über Spritzpumpen (Perfusor® compact, B. Braun, Melsungen, Deutschland) mit standardisierter Geschwindigkeit (13 ml/min entspricht 130 mg Propofol/min).

In der BIS-Gruppe waren der BIS-Monitor und die damit verbundene EEG-Überwachung während der gesamten Narkoseeinleitung für den Anästhesisten, die Anästhesie-Pflegekraft und die Promovenden einsehbar.

Der initiale Propofolbolus betrug 1,5 mg/kg KG. Nach Gabe des Initialbolus wurde 20 s gewartet und geprüft, inwieweit der BIS-Index  $< 61$  lag. War dies nicht der Fall, wurde im Anschluss ein weiterer Bolus von 20 mg Propofol appliziert. Erneut wurde nach Gabe 20 s gewartet und anschließend kontrolliert, inwieweit der BIS-Index  $< 61$  lag. Die auf zuvor beschriebene Weise dargelegte Propofolbolusgabe wurde solange durchgeführt, bis der BIS-Index  $< 61$  lag.

Anschließend wählte der Anästhesist nach klinischen Kriterien und BIS-Werten die Laufrate des Propofols im Bereich zwischen 4–8 mg/kg/h. Bei unzureichender Narkosetiefe war jederzeit eine erneute Bolusgabe von 20 mg Propofol möglich. Klinische Kriterien zur Beurteilung der adäquaten Narkosetiefe waren die fehlende Reaktion auf Ansprache und taktile Reize sowie das Erlöschen des Lidreflexes. Diese Kriterien wurden als „loss of Consciousness“ (LOC) dokumentiert.

In der Standard-Gruppe war der BIS-Monitor so positioniert, dass dieser nur für einen Promovenden der Studie einsehbar war, der die Dokumentation durchführte. Anästhesist, Pflegekraft und der zweite Promovend waren verblindet. Bei verdecktem BIS-Monitor erfolgte die KG-adaptierte Gabe (2 mg/kg KG) Propofol über die Spritzenpumpe im Bolus. Eine Dosisanpassung nach klinischen Kriterien war im Anschluss zusätzlich möglich. War nach Maßgabe des behandelnden Anästhesisten eine ausreichende Narkosetiefe auf der Grundlage von klinischen Kriterien erreicht, wurde die anschließende kontinuierliche Gabe von Propofol ebenfalls allein anhand klinischer Kriterien in einem Dosisbereich von 4–8 mg/kg/h gewählt.

Nach Feststellung der adäquaten Narkosetiefe wurden die Patienten mittels Beatmungsmaske beatmet. Nach etwa fünfmaliger erfolgreicher Beatmung wurde der Atemweg mittels Larynxmaske gesichert. Alternativ wurde ein Muskelrelaxans intravenös nach Standarddosierung appliziert (Rocuronium oder Mivacurium) und nach Erreichen der Anschlagszeit (2 bzw. 4 min) eine endotracheale Intubation durchgeführt. In dieser Zeit wurden eventuell auftretende Reaktionen des Patienten, wie Husten und Abwehrbewegungen, dokumentiert. Wenn die primäre Atemwegssicherung mittels Larynxmaske oder Endotrachealtubus nicht gelang, wurde nach Durchführung problemorientierter Maßnahmen (z. B. Vertiefung der Narkose bei Abwehrbewegung, Optimierung der Kopfposition bei schwierigem Atemweg) ein erneuter Versuch unternommen. Zum Zeitpunkt der misslungenen Atemwegssicherung wurden Vitalzeichen und BIS-Werte dokumentiert.

Nach erfolgreicher Atemwegssicherung erfolgte die maschinelle Beatmung des Patienten in Form einer druckkontrollierten Beatmung (Dräger-Primus, Deutschland) und die weitere Aufrechterhaltung der Narkose in beiden Gruppen mittels kontinuierlicher Propofolgabe 4–8 mg/kg/h nach Vorgabe des Anästhesisten.

Die Behandlung von Kreislaufreaktionen während der Narkoseeinleitung in Form von Hypotonie und Bradykardie erfolgte nach Maßgabe des betreuenden Anästhesisten durch Kopftieflagerung und/oder den Einsatz des Vasopressor Akrinor® (Cafedrin plus Theoadrenalin) oder Atropin.

Eine Gesamtübersicht über die Vorbereitung und den Ablauf der Versuchsdurchführung befindet sich in den Anlagen unter C Ablaufplan.

### **2.3.3 Datenerfassung**

Die biometrischen Daten der Patienten wurden gemeinsam mit Vorerkrankungen und Vormedikationen im Vorfeld der Narkoseeinleitung von den Patienten erfragt und im Versuchsprotokoll dokumentiert. Anhand der Patientenakte und des Narkoseprotokolls wurden die Angaben auf ihre Vollständigkeit überprüft.

Die Erfassung der EEG-Daten erfolgte kontinuierlich über das Messgerät, welches die Daten mit zugehöriger Elektrodennummer, Datum und Uhrzeit speicherte. Um die Auswertung der Messung zu präzisieren, wurden zusätzlich handschriftlich die am Monitor abgelesenen BIS-Werte sowie die fehlende Reaktion auf Ansprache, ein fehlender Lidreflex, die Atemwegssicherung oder Abwehrreaktionen im Versuchsprotokoll mit Angabe des sekundengenauen Zeitpunkts vermerkt. Die Abgleichung der vom Monitor aufgezeichneten Daten mit denen die handschriftlich notiert wurden, erfolgte im Anschluss der Messung. Durch exakte Zeitdokumentation konnten die gespeicherten Datensätze mit den jeweiligen BIS-Werten und deren Veränderungen im Zeitverlauf retrospektiv durch die Doktoranden der Studie manuell ausgelesen werden und ein Verlauf der BIS-, EMG- und Signalqualität-Werte im 10-s-Intervall erhalten werden.

Weiterhin wurden handschriftlich die hämodynamischen Variablen Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck im vorgegebenen Intervall von 120 s sowie die verwendeten Medikamente, Dosierungen und Interventionen mit exakter Zeitangabe im Versuchsprotokoll dokumentiert (siehe Anlagen; D Dokumentationsbögen).

Die Datenerfassung der Versuchsdurchführung erfolgte ab dem Zeitpunkt der Fentanylgabe ( $t = -240$  s) bis zum Zeitpunkt  $t = 480$  s.

Eine Darstellung sämtlicher, beim Patienten durchgeführten Maßnahmen im zeitlichen Verlauf findet sich im Anhang (siehe Anlagen; C Ablaufplan).

Eine Übersicht über die Messzeitpunkte, zu denen jeweils die Messung von Herzfrequenz, Blutdruck, BIS-Wert und Sauerstoffsättigung erfolgte und die Zeitpunkte der Medikamentenapplikation im zeitlichen Verlauf, bietet Abbildung 14.

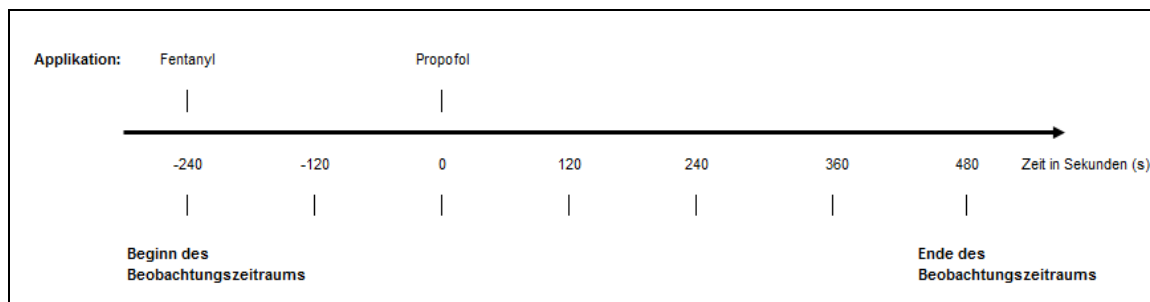


Abbildung 14: Zeitverlauf der Versuchsdurchführung ausgehend von  $t = -240$  bis 480 s

Messzeitpunkte alle 120 s für Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung und BIS werden im unteren Teil der Grafik durch kurze vertikale Striche dargestellt.

Alle handschriftlichen und durch das BIS-Gerät gespeicherten Daten wurden durch die Promovenden in eine für die Studie konzipierte Access-Datenbank eingegeben und anonymisiert gespeichert. Die in die MS-Access-Datenbank eingegebenen Daten wurden im weiteren Verlauf in Excel konvertiert.

### 2.3.4 Zielparameter

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit als Bestandteil der Gesamtstudie zur Untersuchung von Kreislaufreaktionen nach BIS-gesteuerter Gabe von Propofol versus gewichtsadaptierter Propofolgabe war, inwieweit dies das Auftreten von bradykarden und tachykarden Herzfrequenzen beeinflusst, wobei der Fokus auf dem Auftreten von Bradykardien lag. Die Nullhypothese lautete somit, dass durch die Anwendung des BIS-Monitorings keine Reduktion der Inzidenz von Bradykardien erzielt werden kann. Nachfolgend sind der primäre und die sekundären Zielparameter dieser Arbeit aufgeführt:

### **Primärer Zielparameter:**

- Inzidenz der Bradykardie (Herzfrequenz  $< 60/\text{min}$ ) ab Propofolgabe (Relative Häufigkeit der Patienten mit mindestens einem Ereignis).

### **Sekundäre Zielparameter:**

- Anzahl der bradykarden Ereignisse in Relation zur Gesamtzahl der Messungen ab Propofolgabe
- Inzidenz der Patienten mit Tachykardie ab Propofolgabe (Relative Häufigkeit der Patienten mit mindestens einem Ereignis)
- Anzahl der tachykarden Ereignisse nach Propofolgabe in Relation zur Gesamtzahl der Messungen

Ferner wurden folgende post-hoc Auswertungen durchgeführt:

- Ausmaß des Herzfrequenzabfalls nach Fentanyl- und Propofolgabe in Abhängigkeit von  $\beta$ -Blockern und Studiengruppenzugehörigkeit

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die Fallzahlberechnung erfolgte mittels des zweiseitigen Tests nach Fisher in Bezug auf den primären Zielparameter (Inzidenz der arteriellen Hypotension) der Gesamtstudie. Bei einer angestrebten Power der Studie von 80 % und unter Verwendung des Signifikanzniveaus  $\alpha$  von 5 % ergab sich die Notwendigkeit, 102 Patienten pro Gruppe zu testen. Um mögliche Drop-Outs zu kompensieren, wurde eine Fallzahl von 120 Patienten pro Gruppe gewählt. Eine separate Fallzahlberechnung für den Zielparameter Herzfrequenz wurde nicht durchgeführt, da diesbezüglich keine ausreichende Datenlage existiert.

In beiden Studiengruppen wurden zunächst die Daten hinsichtlich des Auftretens von bradykarden und tachykarden Herzfrequenzen über den gesamten Studienzeitraum ( $t = -240\text{--}480\text{ s}$ ) ausgewertet (siehe 2.3.3 Datenerfassung, Abbildung 14). Um den Einfluss der BIS-gesteuerten Einleitung auf die Herzfrequenz beurteilen zu können, wurde im Anschluss die Inzidenz der Patienten mit Bradykardien (Herzfrequenz  $< 60/\text{min}$ ) und Tachykardien (Herzfrequenz  $> 100/\text{min}$ ) ab Propofolgabe bestimmt. Ferner wurde zur Beurteilung des Ausmaßes des Einflusses die Anzahl der bradykarden und tachykarden Ereignisse in Relation zur Gesamtzahl der Messungen ab Propofolgabe untersucht. Bei

den Auswertungen für den Zeitraum ab Propofolgabe wurden jene Patienten ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der Propofolgabe ( $t = 0$  s) bereits bradykard oder tachykard waren.

Post-hoc Auswertungen:

Neben der Verwendung der dichotomen Zielparameter Bradykardie und Tachykardie wurde zusätzlich die prozentuale Veränderung der Herzfrequenz im Verlauf untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass das Hypnotikum Propofol in Kombination mit Opioiden durch seine negativ inotrope Wirkung und die Sympathikolyse einen wesentlichen Anteil an den Veränderungen der Herzfrequenz während der Einleitung der Allgemeinanästhesie hat, wurde eine gesonderte Analyse der Herzfrequenz nach Fentanyl- und nach Propofolgabe durchgeführt.

Zur Untersuchung des Effektes von Fentanyl wurden die Ausgangsherzfrequenzen mit jenen verglichen, die zu den Messzeitpunkten -120 s und 0 s die maximale Veränderung aufwiesen. Zur Untersuchung des Effektes von Propofol wurden die Herzfrequenzen zum Zeitpunkt 0 s mit jenen verglichen, die zu den folgenden Messzeitpunkten die maximale Veränderung aufwiesen.

Sowohl die Effekte von Fentanyl als auch die Effekte von Propofol auf die Herzfrequenz wurden in Abhängigkeit der Einnahme von  $\beta$ -Blockern und beim Propofol zusätzlich in Relation zur Anwendung des BIS ausgewertet. Überdies wurde die Interaktion zwischen diesen beiden Variablen ( $\beta$ -Blocker, BIS) auf den Herzfrequenzabfall untersucht.

### **2.4.1 Verwendete statistische Methoden**

Als deskriptive Maße wurden bei nicht normal verteilten Daten einiger kontinuierlicher Variablen der Median (zentrale Tendenz) sowie das Minimum und Maximum (Extremwerte) und der Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Diskrete Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten sowie mit den dazu gehörigen 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.

Aufgrund der Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzung wurden nichtparametrische Tests angewendet. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\text{Alpha} = 0,05$  festgelegt.

Unterschiede der kontinuierlichen Variablen zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz geprüft.

Häufigkeitsunterschiede wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft.

Zusammenhänge zwischen Herzfrequenzabfällen und  $\beta$ -Blockern wurden mit Hilfe des Wilcoxon-U-Test untersucht. Zusammenhänge zwischen Herzfrequenzabfällen und  $\beta$ -Blockern sowie BIS-Monitoring wurden durch eine multiple Regression analysiert. Die Interaktion der Effekte von  $\beta$ -Blockern und BIS auf die Herzfrequenz wurde durch ANOVA ausgewertet.

Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm JMP 12 SAS Institute Inc., Cary, NC verwendet.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Im Laufe der Studie wurden 366 Patienten durch die Doktoranden und Studienärzte für die Teilnahme an der Studie rekrutiert. 126 Patienten konnten aus organisatorischen Gründen, trotz erfolgter Aufklärung, nicht in die Studie aufgenommen werden. Somit verblieben 240 Patienten, die der Randomisierung zugeführt werden konnten. Von diesen mussten 5 Patienten der Standard-Gruppe von der Auswertung wegen einer Abweichung vom Studienprotokoll ausgeschlossen werden. Abbildung 15 veranschaulicht in Form eines Flussdiagrammes den Ablauf der Studie von der Patientenrekrutierung bis zur Datenauswertung.

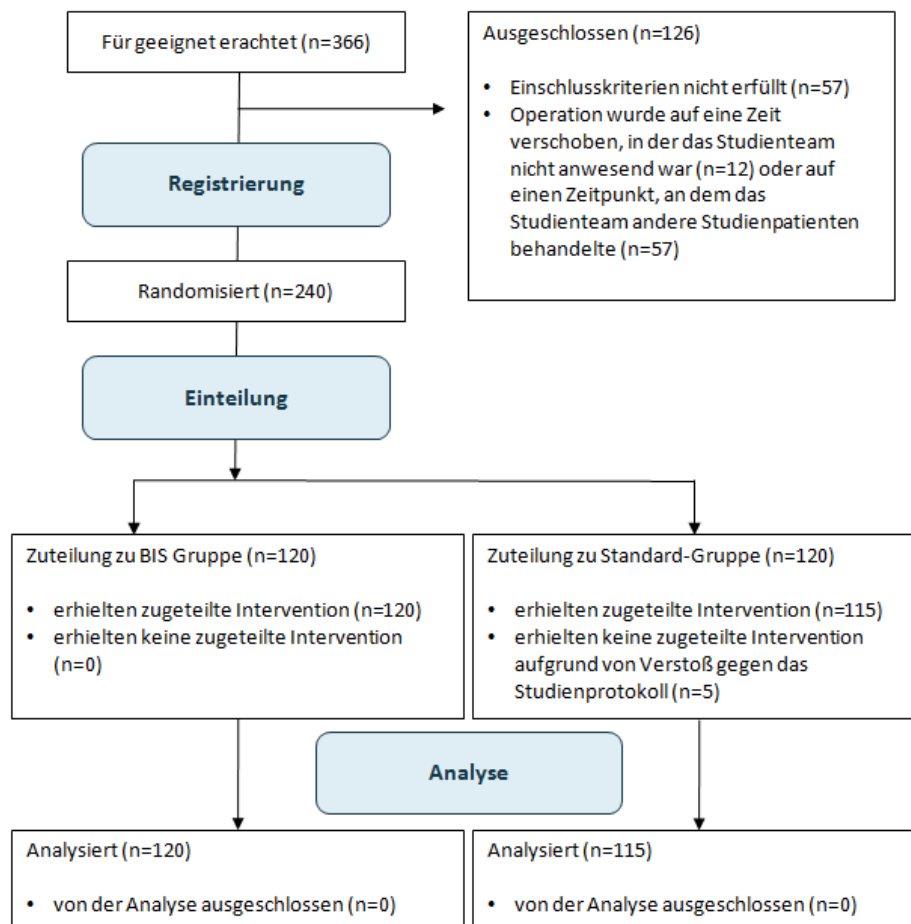


Abbildung 15: Flussdiagramm zum Studienablauf (modifiziert nach Rüscher et al. (Rüscher et al. 2018))

Tabelle 5 gibt einen Überblick über demographische Daten der Studienpatienten. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen konnte für die Variablen Alter und Gewicht nicht nachgewiesen werden.

**Tabelle 5:** Alter und Gewicht

Variable	BIS-Gruppe (n = 120)				Standard-Gruppe (n = 115)				p-Wert
	Min	Max	Median	IQR	Min	Max	Median	IQR	
<b>Alter (Jahre)</b>	18	83	49	(35, 61)	19	86	47	(34;61)	<b>0,85</b>
<b>Gewicht (kg)</b>	40	140	78	(70;89)	54	158	82	(71;90)	<b>0,14</b>

Daten werden dargestellt als Minimum (Min), Maximum (Max), Median und als 25 %-, 75 %-Perzentile (IQR entspricht dem Wert zwischen der 25- und 75 %-Perzentile).

Im Rahmen der weiteren Analyse des Patientenkollektivs wurden die Variablen Geschlecht, ASA-Klassifikation und OP-Fachbereich untersucht (Tabelle 6).

Auch wenn in beiden Studiengruppen die Geschlechtsverteilung tendenziell zu Gunsten des männlichen Geschlechts verschoben war, erreichte dieser Unterschied nicht das statistische Signifikanzniveau. Die Verteilung der Patienten über die Fachbereiche Dermatologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO) und Ophthalmologie und über die ASA-Stadien 1–3 zeigte im direkten Gruppenvergleich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 6:** Geschlecht, ASA-Klassifikation und operative Fachdisziplin

Variable		BIS-Gruppe (n = 120)			Standard-Gruppe (n = 115)			p-Wert
		n	%	KI	n	%	KI	
<b>Geschlecht</b>	<b>Männlich</b>	70	58	49-67	75	65	56-74	0,29
	<b>Weiblich</b>	50	42	33-51	40	35	26-44	
<b>ASA</b>	<b>ASA 1</b>	42	34	26-43	49	43	33-52	0,26
	<b>ASA 2</b>	65	55	45-63	50	43	34-53	
	<b>ASA 3</b>	13	11	6-18	16	14	8-22	
<b>Operative Fachdisziplin</b>	<b>Dermatologie</b>	13	11	6-18	15	13	7-21	0,65
	<b>HNO</b>	103	86	78-92	94	82	73-88	
	<b>Ophthalmologie</b>	4	3	1-8	6	5	2-11	

Daten werden dargestellt als absolute Häufigkeit (n), relative Häufigkeit in % und 95%-Konfidenzintervall (KI).

Bei der Untersuchung des Patientenkollektivs hinsichtlich Vorerkrankungen und kardialer Vormedikation wurden insbesondere kardiale Komorbiditäten berücksichtigt. Insgesamt wiesen 33 % des Patientenkollektivs kardiale Vorerkrankungen auf. Bei einem p-Wert von 0,78 war die Verteilung über beide Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Unter kardialen Vorerkrankungen wurden strukturelle Herzerkrankungen, ischämische Ereignisse in der Vorgeschichte (z. B. Herzinfarkt, Angina pectoris, Zustand nach Stent- oder Bypass-OP), arterielle Hypertonie und KHK zusammengefasst. Eine weitere Differenzierung der kardialen Vorerkrankungen innerhalb der Studiengruppen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Eine besondere Relevanz für die vorliegende Arbeit besitzt die Vormedikation der Patienten mit  $\beta$ -Blockern und Calcium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ, da diese unmittelbar die Herzfrequenz beeinflussen.

Unterschiede bezüglich dieser Medikamente bestanden nicht zwischen den Studiengruppen (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Kardiale Vorerkrankungen und Dauermedikation

Variable	BIS-Gruppe (n = 120)			Standard-Gruppe (n = 115)			p-Wert
	n	%	KI	n	%	KI	
<b>Arterielle Hypertonie</b>	34	28	21-37	38	33	25-42	<b>0,48</b>
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	4	3	1-8	7	6	2-12	<b>0,37</b>
<b>Vorhofflimmern</b>	1	1	0-5	2	2	0-6	<b>0,62</b>
<b>Herzinsuffizienz &gt; NYHA II<sup>1</sup></b>	0	0	0	3	3	1-7	<b>0,12</b>
<b>Antihypertensiva <sup>2</sup></b>	33	28	20-36	39	34	25-43	<b>0,29</b>
<b><math>\beta</math>-Blocker</b>	16	13	6-18	24	21	14-29	<b>0,16</b>
<b>Calcium-Antagonist: Verapamil-Typ</b>	1	1	0-5	0	0	0	<b>0,25</b>
<b>Calcium-Antagonist: Diltiazem-Typ</b>	2	2	0-6	0	0	0	<b>0,1</b>

Daten werden dargestellt als absolute Häufigkeit (n), relative Häufigkeit (%) und 95 %-Konfidenzintervall (KI); <sup>1</sup> Klassifikation für Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA); <sup>2</sup> Jede Form von Antihypertensiva in der Vormedikation mit Ausnahme von  $\beta$ -Blockern.

### 3.2 Anästhesie-assoziierte Daten

Die Auswertung der Anästhesie-assoziierten Daten umfasst die verwendeten Medikamentendosierungen zur Induktion der Allgemeinanästhesie, die Zeit bis zum Erlöschen des Lidreflexes, die Art der Atemwegssicherung und die Zeit bis zur definitiven Atemwegssicherung. Wie aus Tabelle 8 ersichtlich ist, bestand bei keiner dieser Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

**Tabelle 8:** Anästhesie-assoziierte Daten

Variable	BIS-Gruppe (n = 120)		Standard-Gruppe (n = 115)		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
Fentanyl (µg/kg)	2,7	(2,3;2,9)	2,6	(2,3;2,9)	<b>0,61</b>
Mivacurium (mg/kg)	0,2	(0,2;0,3)	0,2	(0,2;0,2)	<b>0,67</b>
Rocuronium (mg/kg)	0,5	(0,3;0,5)	0,5	(0,3;0,5)	<b>0,9</b>
Propofol (mg/kg)	1,93	(1,7;2,3)	2	(2;2)	<b>0,74</b>
Lidreflex erloschen (s) <sup>1</sup>	110	(90;130)	110	(83;150)	<b>0,6</b>
Atemweg etabliert (s) <sup>2</sup>	370	(320;420)	380	(310;430)	<b>0,26</b>

Daten werden dargestellt als Median und 25 %-, 75 %-Perzentile (IQR entspricht dem Wert zwischen der 25- und 75 %-Perzentile); <sup>1</sup>Zeit (s) vom Beginn der Propofolinjektion bis zum Erlöschen des Lidreflexes; <sup>2</sup>Zeit (s) vom Beginn der Propofolinjektion bis zur definitiven Atemwegssicherung.

Wie in Tabelle 9 dargestellt zeigte sich hinsichtlich der Art der Atemwegssicherung zwischen beiden Studiengruppen ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

**Tabelle 9:** Art der Atemwegssicherung

Variable		BIS-Gruppe (n = 120)			Standard-Gruppe (n = 115)			p-Wert
		n	%	KI	n	%	KI	
<b>Art der Atemwegs-sicherung</b>	Larynxmaske	16	13	8-21	16	14	8-22	<b>0,9</b>
	Endotrachealtubus	104	87	79-92	99	86	78-92	

Daten werden dargestellt als absolute Häufigkeit (n), relative Häufigkeit in % und 95 %-Konfidenzintervall (KI).

Auch in der Anzahl der Patienten, die zur Behandlung der Kreislaufdepression medikamentös therapiert oder speziell gelagert wurden, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen (BIS-Gruppe n = 17 (14 %; 95 %-KI 7-19 %) vs.

Standard-Gruppe  $n = 15$  (13 %; 95 %-KI 7-21 %);  $p = 0,85$ ). Als medikamentöse Therapie wurde der Vasopressor Akrinor<sup>®</sup> verwendet (BIS-Gruppe  $n = 13$  (11 %; 95 %-KI 6-18 %) vs. Standard-Gruppe  $n = 14$  (12 %; 95 %-KI 7-20 %),  $p = 0,84$ ). Weitere Medikamente zur Therapie einer arteriellen Hypotension oder Bradykardie kamen nicht zum Einsatz.

### 3.3 Veränderung der BIS-Werte

Die BIS-Werte waren bei den Patienten der BIS-Gruppe im Vergleich zur Standard-Gruppe während der Studienzeit vergleichbar (Abbildung 16).

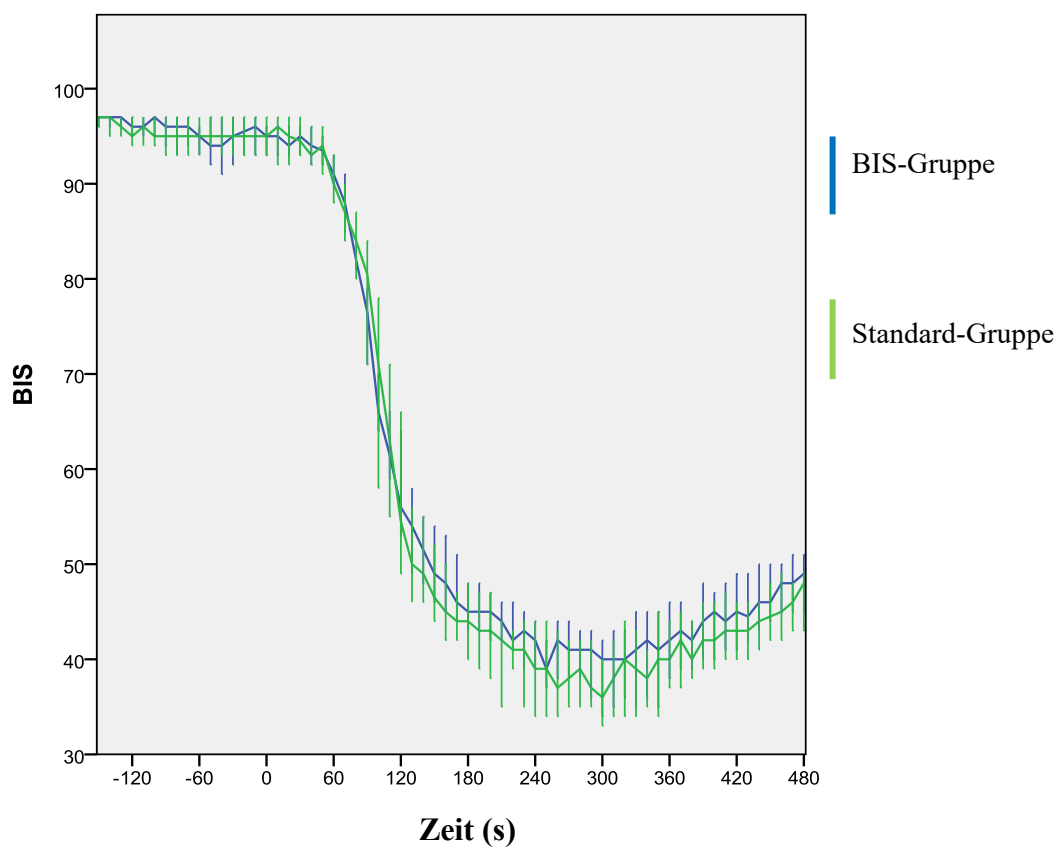


Abbildung 16: Verlauf der BIS-Werte in der BIS-Gruppe (blau) und in der Standard-Gruppe (grün) im Studienverlauf

Datenpunkte = Median; Fehlerbalken = 95 %-Konfidenzintervall

### 3.4 Veränderungen der Herzfrequenz

#### 3.4.1 Veränderung der Herzfrequenz im gesamten Beobachtungszeitraum

Die Herzfrequenzen zu den Messzeitpunkten ab Fentanylapplikation sind in Abbildung 17 dargestellt.

Die Vergleichbarkeit der Herzfrequenzen zu den einzelnen Messzeitpunkten zeigt sich anhand der Überlagerung der 95 %-Konfidenzintervalle der Messwerte in der BIS- und der Standard-Gruppe.

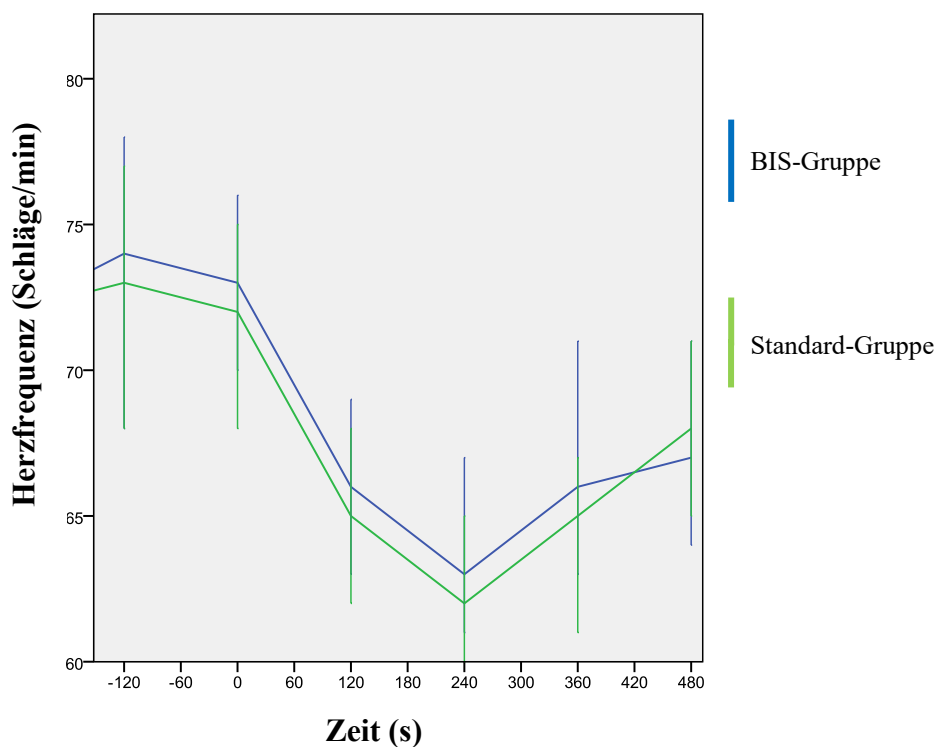


Abbildung 17: Verlauf der medianen Herzfrequenz ab Fentanylapplikation; in der BIS-Gruppe (blau) und in der Standard-Gruppe (grün) im Studienverlauf

Datenpunkte = Median; Fehlerbalken = 95 %-Konfidenzintervall (KI)

Der stärkste Abfall der Herzfrequenz zeigte sich unabhängig der Gruppenzugehörigkeit zum Zeitpunkt  $t = 240$  s.

#### 3.4.2 Veränderung der Herzfrequenz zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Studienverlauf

Eine Übersicht über den gesamten Beobachtungszeitraum wurde bereits in Abbildung 14 (siehe 2.3.3 Datenerfassung) gegeben. Eine weitere Analyse der Veränderung der

Herzfrequenz wurde in zwei unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen durchgeführt. Abbildung 18 veranschaulicht die beiden unterschiedlichen Beobachtungszeiträume: nach Fentanylgabe bis zu Beginn der Propofolapplikation und ab Propofolapplikation bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

In diesen Beobachtungszeiträumen werden im Folgenden die Inzidenz der Patienten mit Bradykardie/Tachykardie und die Anzahl der bradykarden/tachykarden Ereignisse untersucht.

Weiter werden die Beobachtungszeiträume auf die prozentuale Veränderung der Herzfrequenz in Abhängigkeit der Vormedikation der Patienten mit  $\beta$ -Blockern untersucht. Der Beobachtungszeitraum ab Propofolgabe wird zudem bezüglich des Einflusses der Gruppenzugehörigkeit (BIS- vs. Standard-Gruppe) auf die prozentuale Veränderung der Herzfrequenz untersucht.

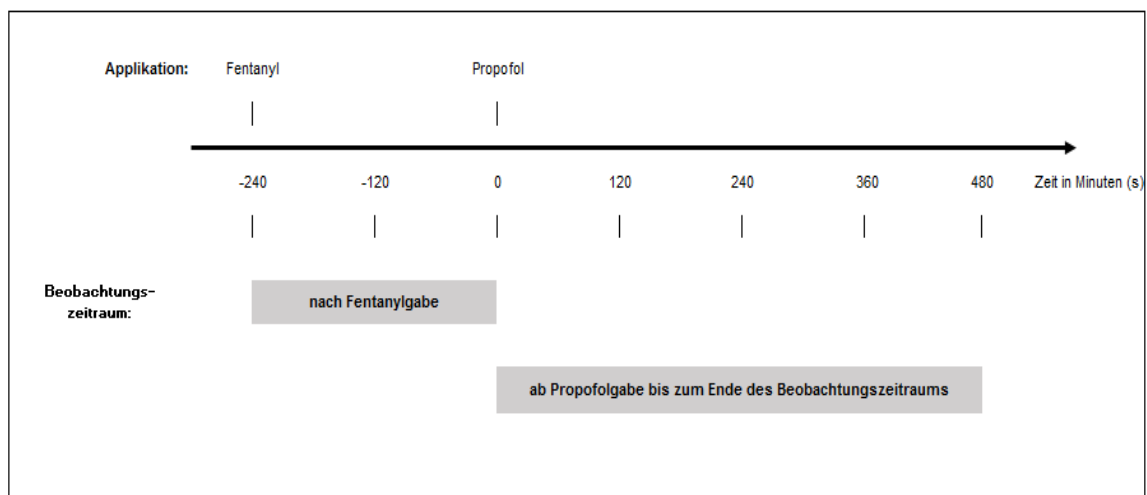


Abbildung 18: Darstellung zum Zeitverlauf der Medikamentenapplikation und der beiden Beobachtungszeiträume: 1. nach Fentanylgabe bis zur Propofolapplikation, 2. ab Propofolgabe bis zum Ende des Beobachtungszeitraums

#### 3.4.3 Bradykardie

Über den gesamten Studienzeitraum von 12 min bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz der Patienten mit Bradykardie zwischen den Studiengruppen. Während in dem Zeitraum ab Gabe von Propofol ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit Bradykardie zu beobachten war, waren in der BIS-Gruppe signifikant weniger bradykarde Ereignisse zu verzeichnen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Bradykardie

Variable		BIS-Gruppe (n = 120)			Standard-Gruppe (n = 115)			p-Wert
		n	%	KI	n	%	KI	
Bradykardie	Patienten mit Bradykardie im gesamten Beobachtungszeitraum	63	53	43-62	66	57	48-67	0,51
	Patienten mit Bradykardie ab Propofolgabe	37	31	23-40	45	39	30-49	0,18
	Bradykarde Ereignisse ab Propofolgabe	73	15	12-19	103	22	19-26	0,005

Daten werden als absolute (n) und relative Häufigkeit in % sowie mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

### 3.4.3.1 Einfluss von $\beta$ -Blockern auf den Abfall der Herzfrequenz

#### Herzfrequenzabfall nach Fentanylgabe

Wie in der folgenden Abbildung 18 dargestellt konnte im Beobachtungszeitraum nach Fentanylgabe (Zeitpunkte -240 s vs. -120 s und -240 s vs. 0 s, keine Manipulation durch Atemwegssicherung) kein signifikanter Unterschied für den stärksten prozentualen Abfall der Herzfrequenz bei Patienten ohne  $\beta$ -Blocker im Vergleich zu jenen mit  $\beta$ -Blockern gefunden werden: 1,4 % (-5,7 %, 9,0 %) vs. 3,2 % (-4,8 %, 5,5 %),  $p = 0,83$ .

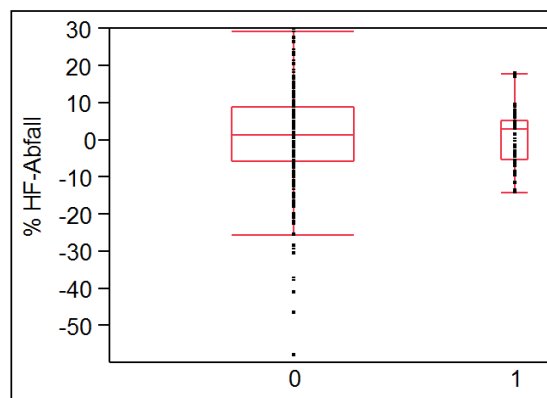


Abbildung 19: Stärkster prozentualer Herzfrequenzabfall (% HF-Abfall) nach Fentanylgabe

0 = Patienten ohne  $\beta$ -Blocker, 1 = Patienten mit  $\beta$ -Blocker. Obere bzw. untere Grenze des Kastens entsprechen der 25er- bzw. der 75er-Perzentile. Die Antennen reichen von der unteren bzw. oberen Begrenzung des Kastens bis zu dem Datenpunkt, der in der gemäß nachfolgender Formel berechneten Entfernung liegt: 1. Quartile – 1,5 x interquartiler Abstand, 3. Quartile + 1,5 x interquartiler Abstand. Sofern die Datenpunkte die errechneten Werte nicht umfassen, wird die Länge der Antennen durch den unteren bzw. oberen Datenpunkt bestimmt.



### Herzfrequenzabfall ab Propofolgabe

Wie in Abbildung 19 dargestellt, war im Beobachtungszeitraum ab Propofolgabe (0 s vs. restliche Messzeitpunkte) der stärkste prozentuale Abfall der Herzfrequenz bei Patienten mit  $\beta$ -Blockern (12,8 % (4,7 %, 19,7 %)) signifikant ( $p = 0,0066$ ) geringer ausgeprägt als bei jenen ohne  $\beta$ -Blocker (19,5 % (9,2 %, 26,5 %)).

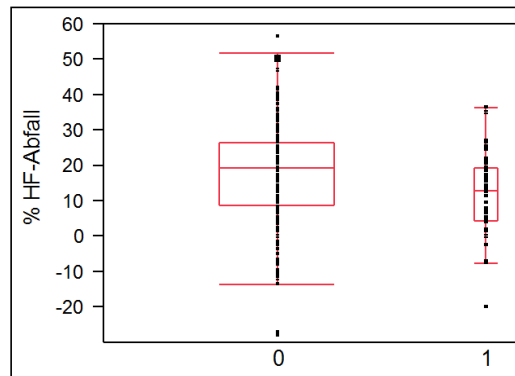


Abbildung 20: Stärkster prozentualer Herzfrequenzabfall (% HF-Abfall) nach Propofolgabe

0 = Patienten ohne  $\beta$ -Blocker, 1 = Patienten mit  $\beta$ -Blocker. Obere bzw. untere Grenze des Kastens entsprechen der 25er- bzw. der 75er-Perzentile. Die Antennen reichen von der unteren bzw. oberen Begrenzung des Kastens bis zu dem Datenpunkt, der in der gemäß nachfolgender Formel berechneten Entfernung liegt: 1. Quartile  $- 1,5 \times$  interquartiler Abstand, 3. Quartile  $+ 1,5 \times$  interquartiler Abstand. Sofern die Datenpunkte die errechneten Werte nicht umfassen, wird die Länge der Antennen durch den unteren bzw. oberen Datenpunkt bestimmt.

Dementsprechend konnte für  $\beta$ -Blocker gemäß multipler Regression ein signifikanter Einfluss auf den prozentualen Abfall der Herzfrequenz nach Propofolgabe gezeigt werden ( $p = 0,004$ ). Demgegenüber bestand kein signifikanter Einfluss ( $p = 0,74$ ) durch die Steuerung der Propofoldosierung mittels BIS auf die Herzfrequenz (bzw. den Herzfrequenzabfall). Eine Interaktion zwischen  $\beta$ -Blocker und Studiengruppenzugehörigkeit hinsichtlich des Einflusses auf die Herzfrequenz bestand nicht ( $p = 0,45$ ).

#### 3.4.4 Tachykardie

Über den gesamten Studienzeitraum von 12 min bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Tachykardien zwischen den Studiengruppen. In dem Zeitraum ab Propofolgabe war sowohl die Zahl der Patienten mit mindestens einem tachykarden Messwert als auch die Anzahl der tachykarden Messwerte in der BIS-Gruppe signifikant niedriger (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Tachykardie**

Variable		BIS-Gruppe (n = 120)			Standard-Gruppe (n = 115)			p-Wert
		n	%	KI	n	%	KI	
Tachykardie	Patienten mit Tachykardie im gesamten Beobachtungszeitraum	16	13	8-21	22	19	12-28	0,23
	Patienten mit Tachykardie ab Propofolgabe	4	3	1-8	16	14	8-22	0,01
	Tachykarde Ereignisse ab Propofolgabe	4	1	0,2-2	18	4	2-6	0,002

Daten werden als absolute Häufigkeit (n) und relative Häufigkeit in % sowie mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

### 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektiv randomisierte Studie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, durchgeführt. Die Studiendaten wurden im Rahmen einer Gemeinschaftsstudie während 235 Allgemeinanästhesien bei Elektiveingriffen erhoben, um zu überprüfen, ob die individuelle, patientenadaptierte Propofoldosierung basierend auf dem BIS-Wert im Vergleich zu einer rein gewichtsadaptierten Propofoldosierung zu einer Reduktion von arteriellen Hypotonien während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie führt.

Ausgehend von der Überlegung, dass Bradykardien arterielle Hypotensionen auslösen können (frequenzinduzierte Hypotension) und Propofol eine negativ inotrope (Brüssel et al. 1989; Fassl et al. 2011; Striebel 2014) und besonders in Kombination mit Opioiden eine negativ chronotrope (Hug et al. 1993; Tramèr et al. 1997) Wirkung besitzt, wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der BIS-gesteuerten Propofolgabe vs. gewichtsadaptierter Propofoldosierung zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie auf die Herzfrequenz untersucht. Der Anteil bzw. das Ausmaß der Kreislaufdepressionen (arterielle Hypotension und Bradykardie), die durch eine individuelle Überdosierung des Propofols verursacht wird, ist bislang unklar.

Weltweit werden jährlich mehr als 100 Millionen nicht-herzchirurgische OPs durchgeführt. Perioperativ kommt es bei 500.000–900.000 dieser Patienten zu kardialen Ereignissen in Form von Herztod, kurzzeitigem Herzstillstand oder kardialen Ischämien (Devereaux et al. 2005; Cheung et al. 2015). Zahlreiche Studien belegen, dass perioperativ auftretende Hypotonien und Bradykardien als Ursachen für die erhöhte Komplikationsrate und Mortalität mitverantwortlich sind (Reich et al. 1999; Monk et al. 2005; Sessler et al. 2012).

Weiter korreliert das Auftreten von Tachykardien und Hypertonien nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen mit negativen postoperativen Ereignissen (Reich et al. 2002). Die Vermeidung einer intraoperativen Tachykardie ist von großer klinischer Relevanz. Yang et al. zeigten, dass bei älteren Patienten Tachykardien intraoperativ mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein postoperatives Delir einhergehen (Yang et al. 2016). Das postoperative Delir ist wiederum mit einer erhöhten Mortalität, Morbidität, einer längeren Krankenhausverweildauer und höheren medizinischen Kosten assoziiert (Dasgupta und Dumbrell 2006; Veiga et al. 2012; Brooks et al. 2014). Allerdings ist die

Entstehung des postoperativen Delirs noch nicht vollständig aufgeklärt. Das Patientenalter und weitere Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen (Witlox et al. 2010; Steiner 2011).

Diese Zusammenhänge belegen die klinische Relevanz der Vermeidung perioperativer Hypotonie/Hypertonie-Ereignisse sowie bradykarder/tachykarder Ereignisse.

Vorstudien zur BIS-gesteuerten Propofoldosierung im Vergleich zu einer körpergewichtsbasierten oder einer Dosierung nach klinischen Kriterien, waren zwar uneinheitlich hinsichtlich des Effektes auf den Propofolbedarf, lassen aber eine Verminderung der kardiovaskulären Nebenwirkungen durch eine BIS-gesteuerte Propofoldosierung vermuten (Gürses et al. 2004; Arya et al. 2013).

### **4.1 Veränderung der Herzfrequenz**

Mit Bezug auf das primäre Zielkriterium dieser Untersuchung zeigen die Ergebnisse der aktuellen Arbeit, dass mit Hilfe der in dieser Studie durchgeführten BIS-gesteuerten, manuellen Propofoldosierung (BIS-Zielbereich  $< 61$ ) im Vergleich zu einer gewichtsbasierten (2 mg/kg KG) manuellen Propofoldosierung keine Senkung der Inzidenz der Bradykardien erzielt und somit die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte.

Der von uns gewählte Zielbereich von BIS  $< 61$  liegt in Übereinstimmung zu den Empfehlungen des Herstellers und den Ergebnissen früherer Studien, in denen die Wirksamkeit des BIS zur Vermeidung von Awareness untersucht wurde. Diese Studien empfehlen einen Zielbereich von BIS 45–60 für eine Allgemeinanästhesie zum Zweck einer ausreichenden Abschirmung von äußeren Reizen (Ekman et al. 2004; Myles et al. 2004; Johansen 2006).

Der Einfluss einer BIS-gesteuerten Propofoldosierung im Vergleich zu einer gewichtsbasierten Dosierung oder der Applikation nach klinischen Kriterien während der Narkoseeinleitung wurde bisher nur von wenigen Studiengruppen mit kleinen Patientenkollektiven untersucht.

In diesen Vorstudien zur BIS-gesteuerten Propofoldosierung zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie wurden vergleichbare BIS-Zielwerte zwischen 46–60 verwendet (Gürses et al. 2004; Arya et al. 2013; Möller und Kamenik 2013; Subramani et al. 2017).

Mit einem Studienkollektiv von 235 Patienten handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um das mit Abstand größte untersuchte Patientenkollektiv zum Einfluss einer manuellen, BIS-gesteuerten vs. körporgewichtsadaptierten Propofoldosierung auf das Herz-Kreislauf-System.

Interessanterweise zeigten die Ergebnisse einer anderen Arbeit (Gürses et al. 2004), dass ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Herzfrequenzveränderung zwischen einer BIS-gesteuerten (BIS-Zielwert 50), einer KG-basierten (2 mg/kg KG) und einer nach klinischen Kriterien (Dosierung bis zum Verlust der Reaktion auf verbale Kommandos) gesteuerten Propofoldosierung mit gleicher Laufrate (20 mg/kg/h) bei der Narkoseeinleitung bestanden, obwohl Patienten der BIS-gesteuerten Gruppe signifikant weniger Propofol erhielten als jene, die gewichtsadaptiert Propofol bekamen.

Ergebnisse einer Studie, die die Propofolapplikation gesteuert nach dem BIS-Wert (BIS-Zielwert  $48 \pm 2$  für 1 min) mit einer Propofolapplikation nach klinischen Kriterien (bis zum Verlust der Reaktion auf verbale Kommandos) bei gleicher Infusionsrate bei 70 Patienten verglich, zeigten keine Unterschiede bei der applizierten Propofoldosis zwischen den Gruppen und dementsprechend auch keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz zwischen beiden Gruppen (Arya et al. 2013).

Andere Studien, die eine manuelle, BIS-gesteuerte Applikation von Propofol mit einer manuellen, gewichtsadaptierten oder nach klinischen Kriterien gesteuerten Verabreichung von Propofol vergleichen, liegen bis dato nicht vor. Dementsprechend ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend zu beurteilen, inwieweit eine BIS-gesteuerte Gabe von Propofol zum Zwecke der individuellen Dosierung zur Vermeidung einer Überdosierung die Inzidenz von Bradykardien reduzieren kann.

Im Gegensatz zur aktuellen Arbeit wurden die in der Literatur beschriebenen Studien mit deutlich langsameren Propofolinfusionsraten (20–30 mg/kg/h) bis zum Erreichen des Zielbereiches durchgeführt (Gürses et al. 2004; Arya et al. 2013; Möller und Kamenik 2013).

In diesem Zusammenhang sind folgende konsistente Ergebnisse von Bedeutung: Zum einen konnte gezeigt werden, dass mit niedriger Injektionsgeschwindigkeit die erforderliche Dosis abnimmt. Damit einher geht eine Verlängerung der Zeit bis zum Erzielen des Bewusstseinsverlusts (LOC) (Gillies und Lees 1989; Stokes und Hutton 1991; Blum et al. 2006).

Demgegenüber wird der Einfluss der Injektionsgeschwindigkeit des Propofols auf die Kreislaufdepression in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Einerseits wurde berichtet, dass geringere Infusionsraten nicht nur mit verlängerten Anschlagzeiten einhergehen, sondern auch zu weniger ausgeprägter Kreislaufdepression sowohl bei nicht geriatrischen (Gillies und Lees 1989) als auch bei geriatrischen Patienten (Peacock et al. 1990) führen.

Andererseits konnte diese Abhängigkeit der Kreislaufreaktionen von der Injektionsgeschwindigkeit des Propofols bei nicht geriatrischen Patienten in einer neueren Arbeit von Blum et al. nicht bestätigt werden (Blum et al. 2006).

Im Vergleich zu dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten manuellen Applikationsregime sind auch Target-controlled-Infusionsregime (TCI) international weit verbreitet und werden seit über 30 Jahren in der klinischen Praxis verwendet. Im Gegensatz zum manuellen Applikationsregime, bei dem der Anästhesist die Änderung der Laufrate eines Infusionsgerätes selbst bestimmt, wird beim TCI eine Zielblutkonzentration oder Effektkonzentration durch den Anästhesisten bestimmt und das computergestützte Infusionssystem ermittelt auf der Grundlage der Patientendaten (Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht) und eines pharmakologischen Modellalgorithmus, der die Verteilung, Rückverteilung und Elimination des Propofols berücksichtigt, die Laufrate (Kuizenga et al. 2016).

In zahlreichen randomisierten Studien der vergangenen Jahre konnte der Vergleich zwischen manuellen und TCI-gesteuerter Narkoseinduktionen keine Überlegenheit eines Verfahrens hinsichtlich der hämodynamischen Nebenwirkungen zeigen (Russell et al. 1995; Hunt-Smith et al. 1999; Breslin et al. 2004).

Eine Verbesserung der hämodynamischen Stabilität oder eine Verminderung des Medikamentenbedarfs während der Narkoseinduktion mit Propofol konnte durch eine TCI-gesteuerte Narkoseinduktion im Vergleich zu einer manuellen Propofolapplikation auch in einer großen Review-Datenbankanalyse bisher nicht gezeigt werden. Zudem ist die Aussagekraft dieser Cochrane-Datenbankanalyse durch schwache Studienqualität und große Heterogenität der Studien begrenzt (Leslie et al. 2008). Auch eine neuere Arbeit von Laso et al. zeigte vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Propofolbedarfs und der hämodynamischen Nebenwirkungen (Laso et al. 2016).

Eine Weiterentwicklung der TCI-Technik, die Closed-loop-Technik, ermöglicht in Kombination mit Systemen zur Messung der Narkosetiefe eine automatisierte Medikamentendosierung, die den Effekt des Medikamentes messen und die Zufuhr entsprechend adaptieren kann (Wietasch 2006).

Obwohl aktuelle Studien zur BIS-gesteuerten Narkoseinduktion mittels Closed-loop-Technologie durch die Verringerung des Propofolbedarfs im Vergleich zur TCI oder manuellen, BIS-gesteuerten Narkoseinduktion eine Verbesserung der hämodynamischen Stabilität vermuten lassen (Puri et al. 2016; Mahajan et al. 2017; Pasin et al. 2017), wird sie in der klinischen Praxis aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit kommerziell erhältlicher Geräte mit Zertifizierung für den Gebrauch beim Patienten bislang nicht verwendet.

Auf der Grundlage der aktuellen klinischen Praxis, welche die schnelle Anschlagzeit in den Mittelpunkt stellt, wurde in der vorliegenden Arbeit eine manuelle Propofolapplikation mit einer identischen Laufrate (130 mg/min) in beiden Studiengruppen gewählt.

Im Gegensatz zur Injektionsgeschwindigkeit der aktuellen Arbeit mit 130 mg/min, die in beiden Studiengruppen identisch war, unterschied sich die Menge des initialen Bolus um 0,5 mg/kg (1,5 mg/kg BIS-Gruppe vs. 2 mg/kg Standard-Gruppe). Weitere Propofolboli in der BIS-Gruppe wurden titriert à 20 mg mit einer Wartezeit von je 20 s bis zum Erreichen des Zielbereiches (BIS 40–60) appliziert.

Eine jüngere Arbeit der Studiengruppe um Shah et al. konnte bei Patienten, die titrierte Propofolboli im Vergleich zu einer Bolusapplikation von 2 mg/kg erhielten, einen verringerten Propofolbedarf und eine Verringerung der hämodynamischen Veränderungen trotz vergleichbarer BIS-Werte nachweisen. Die Titration erfolgte im Gegensatz zur vorliegenden Studie ohne initialen Bolus mit 10 mg alle 3 s bis zum Erlöschen des Lidreflexes und/oder dem Verlust der Fähigkeit, eine verbale Antwort zugeben (Shah et al. 2011).

Möglicherweise hätte eine rein titrierte Applikation ohne initialen Bolus auch im vorliegenden Studienkollektiv zu einer Dosisreduktion und zu einer Verringerung der hämodynamischen Nebenwirkungen führen können.

Auch wenn die Anzahl der Patienten mit Bradykardie durch eine BIS-gesteuerte Propofolapplikation nicht reduziert werden konnte, so scheint möglicherweise die titrierte

Propofolapplikation in der BIS-Gruppe, die Anzahl der Bradykardien und somit die Zeit, in der die Patienten eine bradykarde Herzfrequenz aufweisen, zu verkürzen.

Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die reduzierte Zahl der bradykarden Ereignisse in der BIS-Gruppe des aktuellen Studienkollektivs nicht durch die BIS-gesteuerte Propofolapplikation, sondern durch die titrierte und somit vermeintlich langsamere Injektionsgeschwindigkeit des Propofols bedingt ist.

Obwohl Shah et al durch die titrierte Applikation eine Dosisreduktion von 30 % erzielen und einen positiven Effekt auf den Abfall des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Druck belegen konnten, waren die Ergebnisse in Bezug auf das Zielkriterium Herzfrequenz nicht signifikant (Shah et al. 2011).

Die Daten der aktuellen Arbeit zeigen mit Bezug auf das sekundäre Zielkriterium eine signifikante Verringerung der Inzidenz für Tachykardien und von tachykarden Ereignissen in der BIS-Gruppe im Vergleich zur Standard-Gruppe ab Propofolapplikation. Diese signifikante Reduktion deutet an, dass über eine BIS-gesteuerte Narkoseeinleitung ab dem Zeitpunkt  $t = 0$  s im von uns untersuchten Patientenkollektiv möglicherweise eine adäquatere Narkosetiefe erreicht werden konnte.

Im Umkehrschluss lassen die Daten der vorliegenden Studie vermuten, dass eine unzureichende Reizabschirmung in der Standard-Gruppe zu einer erhöhten Inzidenz von Tachykardien und tachykarden Ereignissen geführt haben könnte. Die Ursache der verminderten Reizabschirmung könnte in einer individuellen Unterdosierung der Anästhetika begründet liegen.

Bei unzureichender Dosierung der Anästhetika führt eine ungenügende mentale Blockade potentiell zu einer intraoperativen „awareness“. Die Inzidenz für eine Wachheit mit bewusster Erinnerung wird bei allen Allgemeinanästhesien auf 0,1-0,4 % geschätzt (Sandin et al. 2000; Sebel et al. 2004). Ein deutlich höheres Risiko von 1-2 % besteht bei traumatologischen Eingriffen, Kaiserschnitten, kardiochirurgischen Eingriffen und starren Bronchoskopien (Lyons und Macdonald 1991; Phillips et al. 1993). Die Verwendung eines EEG-Monitorings führt insbesondere bei Eingriffen und Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko für Awareness zu einer 82 %-igen Reduktion dieses Phänomens (Myles et al. 2004). Deshalb empfehlen Fachgesellschaften bei Risikopatienten und bei TIVA dieses Verfahren (National Institute for Clinical Excellence 2012). Eine große Cochrane-Analyse konnte den positiven Effekt des BIS-Monitorings auf die



Vermeidung von „awareness“ bei Risikopatienten bestätigen (Punjasawadwong et al. 2014).

Die Möglichkeit der Vermeidung einer Tachykardie und tachykarder Ereignisse durch eine BIS-gesteuerte Propofoldosierung zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie konnte bisher in keiner Vorstudie gezeigt werden.

Es bleibt auf Grundlage der Literatur daher anzunehmen, dass nicht allein die Infusionsrate und Dosis, sondern auch die patientenbezogenen Faktoren entscheidend am Ausmaß der Kreislaufdepressionen nach Propofolapplikation beteiligt sind. Auf diese Aspekte wird im Abschnitt 4.1.2 (Einfluss des Alters, der ASA-Klassifikation und der Vorerkrankungen auf die Veränderungen der Herzfrequenz) näher eingegangen.

### **4.1.1 Einfluss von Fentanyl und $\beta$ -Blockern auf den Abfall der Herzfrequenz**

Es ist bewiesen, dass mit Ausnahme von Pethidin, alle Opioide zu einem Abfall der Herzfrequenz führen und bei hohen Dosierungen schwere Bradykardie und Asystolien auslösen können. Als Ursache der opioidinduzierten Bradykardie werden zentrale vagale Stimulationen angesehen, die eine Dämpfung zentraler Sympathikusefferenzen bewirken (Bowdle 1998): Bereits der Beginn der Allgemeinanästhesie ist daher ein kritischer Zeitraum, in dem Kreislaufdepressionen in Form von opioidinduzierten Bradykardien auftreten können.

Während ein Blutdruckabfall normalerweise durch einen Anstieg der Herzfrequenz kompensiert wird, wird unter Propofol häufig kein kompensatorischer Anstieg der Herzfrequenz, sondern bradykarde Herzfrequenzen beobachtet (Bushuven und Heise 2013). Bradykardien werden nach Propofolapplikation gehäuft bei älteren Patienten und Vormedikationen mit  $\beta$ -Blockern beobachtet (Hug et al. 1993; Cheung et al. 2015). Besonders schwere Bradykardien zeigen mehrere Fallberichte über Remifentanil-basierten Anästhesien bei Patienten mit  $\beta$ -Blockern in der Vormedikation (DeSouza et al. 1997; Reid und Mirakhur 2000).

### **Herzfrequenzabfall nach Fentanylgabe**

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir daher retrospektiv unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit den prozentualen Abfall der Herzfrequenz nach Fentanylgabe (-240 s vs. -120 s und -240 s vs. 0 s) und den Einfluss der Vormedikation mit  $\beta$ -Blockern auf den Abfall der Herzfrequenz.

Im aktuellen Patientenkollektiv erhielten 17 % der Patienten eine Dauermedikation mit  $\beta$ -Blockern, die gemäß der Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Anaesthesiology (ESA) perioperativ fortgeführt wurde. Im Zeitraum nach Fentanylgabe konnte kein Einfluss der Vormedikation auf den prozentualen Abfall der Herzfrequenz nachgewiesen werden.

Obwohl Opioide zu einem Abfall der Herzfrequenz führen und  $\beta$ -Blocker diesen Abfall verstärken können (Roth 2012), scheint im von uns untersuchten Patientenkollektiv der Abfall der Herzfrequenz nach Fentanylgabe unabhängig von einer Vormedikation mit  $\beta$ -Blockern zu sein. Da wie bereits beschrieben besonders ältere Patienten mit  $\beta$ -Blockern in der Vormedikation ein erhöhtes Risiko für Bradykardien aufweisen (Hug et al. 1993; Cheung et al. 2015), ist es möglich, dass aufgrund des jungen Alters der aktuellen Studiengruppe (Medianes Alter < 50 Jahre) dieser Effekt im von uns untersuchten Patientenkollektiv nicht gefunden werden konnte.

Komatsu et al. konnten in ihrer Analyse eine deutlich geringere Inzidenz für Bradykardien bei Allgemeinanästhesien mit Fentanyl-, Alfentanil- und Sufentanil- gegenüber Remifentanil-basierten Narkoseregimen nachweisen (Komatsu et al. 2007). Möglicherweise ist diese unterschiedliche Inzidenz für Bradykardien bei unterschiedlichen Opioiden eine weitere Ursache für den fehlenden Einfluss der Vormedikation mit  $\beta$ -Blockern auf den Abfall der Herzfrequenz im vorliegenden Studienkollektiv.

### **Herzfrequenzabfall nach Propofolgabe**

Im zweiten Zeitabschnitt nach Propofolgabe konnte unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ein signifikanter Einfluss der Vormedikation mit  $\beta$ -Blockern auf den prozentualen Abfall der Herzfrequenz nachgewiesen werden. Patienten mit  $\beta$ -Blockern in der Vormedikation wiesen einen geringeren Abfall der Herzfrequenz auf als Patienten ohne Vormedikation.

Obwohl Hug et al. eine erhöhte Inzidenz von Bradykardien nach Narkoseinduktion mit Propofol bei Patienten mit  $\beta$ -Blockern in der Vormedikation aufzeigen und Cheung et al. den Einsatz von  $\beta$ -Blockern in der Vormedikation als einen der Risikofaktoren für eine intraoperative Bradykardie identifizieren konnten, haben sich diese Ergebnisse in der aktuellen Studie im Zeitraum der Narkoseinduktion nicht bestätigt.

Cheung et al. konnten für Patienten mit einer präoperativen  $\beta$ -Blocker- oder Angiotensin Converting Enzyme (ACE) -Hemmer-Therapie ein signifikant erhöhtes Risiko für

bradykarde Herzfrequenz während der Allgemeinanästhesie nachweisen. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass Cheung et al. retrospektiv Patientendaten aus einer Studie zum Risiko von Hypotension unter Schleifendiuretika (Khan et al. 2010) auswerteten. Daher erhielt ein Teil des Patientenkollektivs präoperativ ein Schleifendiuretikum. Der Einfluss der Schleifendiuretika auf das Auftreten von Herzfrequenzveränderungen, wie zum Beispiel intraoperative Bradykardie, wurde aber nicht untersucht.

Perioperativ sind Patienten einer Stresssituation ausgesetzt, die durch Angst und Aufregung zu erhöhten Katecholaminspiegeln und damit verbunden zu Hypertension und Tachykardie führen kann (Weissmann 1990). Besonders die stressinduzierte Tachykardie scheint eine zentrale Rolle bei der Entstehung der postoperativen Myokardischämie zu besitzen und sollte daher vermieden werden (Zaugg 2001). Die neuen Leitlinien der ESC und der ESA empfehlen daher eine perioperative Fortsetzung der vorbestehenden Dauermedikation mit  $\beta$ -Blockern.

$\beta$ -Blocker bewirken auch in der perioperativen Phase einen verbesserten myokardialen Sauerstoffbedarf und eine verbesserte Koronarperfusion durch die negativ chronotrope und inotrope Wirkungsweise (Karow und Lange-Roth 2013) und können so die stressbedingte Tachykardie abdämpfen (Zaugg 2001).

In der aktuellen Studie wurde ein nicht prämediziertes Patientenkollektiv untersucht, so dass erhöhte Stresslevel des Patientenkollektivs zu vermuten sind.

Es ist daher anzunehmen, dass durch die Vormedikation mit  $\beta$ -Blockern und den damit verminderten katecholaminbedingten Herzfrequenzanstieg der prozentuale Abfall der Herzfrequenz in diesem unprämedizierten Patientenkollektiv geringer ausgeprägt sein könnte als bei Patienten ohne  $\beta$ -Blocker in der Vormedikation.

### **4.1.2 Einfluss des Alters, der ASA-Klassifikation und der Vorerkrankungen auf die Veränderung der Herzfrequenz**

Die Patienten der BIS- und der Standard-Gruppe unterschieden sich nicht bzgl. der biometrischen Daten Alter, BMI und Geschlecht. Auch die Verteilung auf die operativen Fachdisziplinen, die ASA-Klassifikation sowie die kardialen Vorerkrankungen und Vormedikationen (Antihypertensiva, ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Calcium-Antagonisten) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Eine gute Vergleichbarkeit der Studiengruppen war somit gewährleistet.

Die Altersspanne des Gesamtkollektivs lag zwischen 18-86 Jahren (Median 48 Jahre). Im Vergleich zu anderen Studien lag das Alter des vorliegenden Patientenkollektivs im Mittelfeld. Deutlich jüngere Patientenkollektive wurden von Arya et al. (2013) (Median < 35 Jahre) und Gürses et al. (2004) (Median 40 Jahre) sowie ältere von Shah et al. (2011) (Median 60 Jahre) untersucht. Ursächlich für das relativ junge mediane Patientenalter ist der hohe Anteil der Allgemeinanästhesien im ambulanten HNO-Bereich (84 % des Gesamtkollektivs). Der Bereich des ZOP-B des Universitätsklinikums, in dem die vorliegende Studie durchgeführt wurde, wird für ambulante OPs genutzt, die überwiegend bei jungen, gesunden Patienten durchgeführt werden. Ferner wurden die HNO-Patienten, anders als Patienten anderer Fachrichtungen, nicht regelhaft mit einem Benzodiazepin prämediziert (siehe 2.1.1 Ausschlusskriterien).

Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit lassen vermuten, dass bei nicht geriatrischen Patienten die BIS-gesteuerte, manuelle Propofolapplikation nicht in der Lage ist, Kreislaufdepressionen zu vermindern.

Im Gegensatz zur aktuellen Studie konnten Shah et al. bei einem geriatrischen Patientenkollektiv signifikant weniger Kreislaufdepressionen durch eine titrierte Propofolgabe im Vergleich zur Bolusapplikation bei vergleichbaren BIS-Werten nachweisen. Auch andere Studien bei geriatrischen Patienten zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Propofol und stärker ausgeprägte Kreislaufdepressionen (Schnider et al. 1999; Passot et al. 2005; Phillips et al. 2015). Auf dieser Basis wäre zu vermuten, dass bei einer Wiederholung der aktuellen Studie mit einem geriatrischen Patientenkollektiv möglicherweise eine signifikante Reduktion der Kreislaufdepression erzielt werden könnte. Ob diese nur zu einer Verminderung der Hypotension wie im Studienkollektiv von Shah et al. oder sogar zu einer Verminderung von Bradykardien führen könnte, ist unklar.

Die Patienten der vorliegenden Studie wurden im Rahmen des Prämedikationsgesprächs in die ASA-Kategorien I–III eingestuft. 38 % des Gesamtkollektivs wurden der ASA-Kategorie I, 49 % der ASA-Kategorie II und 12 % der ASA-Kategorien III zugeordnet. Mit fast 50 % war die ASA-Kategorie II mit Abstand am stärksten vertreten. Damit handelt es sich bei dem aktuellen Studienkollektiv im Vergleich zu anderen Studien, die nur Patienten der ASA-Kategorie I/II untersuchten (Gürses et al. 2004; Arya et al. 2013), bezüglich der ASA-Kategorien ähnlich wie bei dem von Shah et al. (ASA I–IV) um ein heterogenes Patientenkollektiv.

Die individuelle Empfindlichkeit für Propofol ist abhängig vom Körpergewicht und dem Alter der Patienten (Dundee et al. 1986; Schüttler und Ihmsen 2000; Phillips et al. 2015). Im erhöhten Lebensalter verändert sich nicht nur das Verteilungsvolumen und somit der Plasmaspiegel des Propofol (Schüttler und Ihmsen 2000), sondern es kommt zudem zu einer Abnahme der Herzleistung, die die erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Propofol erklären kann (Adachi et al. 2001). Es ist daher anzunehmen, dass Herzerkrankungen, die zu einer verminderten Herzleistung führen, eine wichtige Ursache für die erhöhte Empfindlichkeit für Propofol während der Narkoseeinleitung darstellen können (Adachi et al. 2001).

Mahajan et al. konnten diese Vermutung in ihrer Untersuchung, die die Wirksamkeit der BIS-gesteuerten Propofolapplikation mittels TCI versus Closed-loop-Technologie bei nicht-geriatrischen Patienten mit verminderter linksventrikulären Ejektionsfraktion untersuchte, bestätigen (Mahajan et al. 2017).

Im aktuellen Studienkollektiv wiesen 31 % der Patienten eine arterielle Hypertonie, 5 % der Patienten eine KHK und 1 % der Patienten ein Vorhofflimmern als kardiale Vorerkrankungen auf. Eine Einschränkung der Herzleistung (NYHA > 2) lag nur bei 1 % der Patienten des Gesamtkollektivs vor, sodass das von uns untersuchte Patientenkollektiv daher überwiegend als kardial gesund bezeichnet werden kann.

Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit deuten darauf hin, dass bei kardial gesunden Patienten durch eine BIS-gesteuerte Propofolapplikation mit dem von uns gewählten Studiendesign keine Reduktion des Propofolbedarfs und keine Verminderung der hämodynamischen Nebenwirkungen erzielt werden kann. Von weitergehendem Interesse ist die Frage, ob durch die erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Propofol bei Patienten mit kardiologischen Vorerkrankungen zum Beispiel mit verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion die BIS-gesteuerte, manuelle Propofolapplikation möglicherweise zu einer Verminderung der Kreislaufdepressionen führen könnte, da in diesem Studienkollektiv eine deutlich größere Diskrepanz zwischen körpergewichtsadaptiertem Propofolbedarf und tatsächlichem Propofolbedarf zu vermuten ist.

### **4.1.3 Veränderung des Propofolbedarfs durch BIS-gesteuerte Propofolapplikation**

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit basiert auf der Überlegung, dass die während der Einleitung der Allgemeinanästhesie auftretenden Kreislaufdepressionen (Hypoto-

nie/Bradykardie) durch die pharmakologischen Effekte der eingesetzten Anästhetika verursacht werden. Propofol besitzt eine negativ inotrope Wirkung (Fassl et al. 2011; Striebel 2014) und insbesondere in Kombination mit Opioiden eine negativ chronotrope Wirkung (Hug et al. 1993). Die Studiengruppe von Yamamoto et al. konnte eine Aktivierung von M2-Acetylcholin-Rezeptoren durch Propofol nachweisen, die auch eine negativ chronotrope Wirkung des Propofols vermuten lässt (Yamamoto et al. 1999).

Obwohl frühere Studien und Fallberichte einen Zusammenhang von Herzfrequenzveränderungen, insbesondere Bradykardien, und Propofol aufzeigen konnten (Thomson und Yate 1987; Baraka 1988; Tramèr et al. 1997; Elliott et al. 2000), wird dessen alleiniger Einfluss auf die Herzfrequenz in der Literatur kontrovers diskutiert (Deutschman et al. 1994).

Der Beitrag einer potentiellen Überdosierung von Propofol zu diesem Phänomen ist unbekannt.

Die Messung der Narkosetiefe scheint eine exakte Dosierung von Narkosemedikamenten zu ermöglichen und somit kardiovaskuläre Effekte, die aus Überdosierungen resultieren, reduzieren zu können (Buhre und Rossaint 2003).

Besonders für ältere Patienten konnte ein geringerer Anästhetikabedarf als bei jungen, gesunden Patienten belegt werden (Schnider et al. 1999). Auch bei übergewichtigen Patienten kann es durch das veränderte Verteilungsvolumen und eine körperlsgewichtsba-sierte Propofolapplikation zu inadäquaten Dosierungen kommen (Schüttler und Ihmsen 2000). Das BIS-Monitoring ist in der Lage, dieses zu detektieren und hilft somit dem Anästhesisten, den Anästhetikabedarf an die individuellen Bedürfnisse des Patienten anzupassen (Katoh et al. 2000; Subramani et al. 2017).

In der vorliegenden Studie war der Propofolbedarf in beiden Gruppen vergleichbar (BIS-Gruppe 1,93 mg/kg KG vs. Standard-Gruppe 2 mg/kg KG). Die Annahme, dass eine Effekt-orientierte Propofoldosierung durch den Einsatz des BIS-Monitoring zu einer Verringerung des Propofolbedarfs führt, konnte nicht bestätigt werden.

Wie bereits beschrieben, kamen Vorstudien zur BIS-gesteuerten Propofoldosierung im Vergleich zu einer automatisiert (Closed-loop) gesteuerten, körperlsgewichtsbasierten oder einer Dosierung nach klinischen Kriterien zu uneinheitlichen Ergebnissen hinsicht-

lich des Effektes auf den Propofolbedarf (Gürses et al. 2004; Arya et al. 2013; Puri et al. 2016).

Die Propofolzielkonzentration für eine adäquate Narkosetiefe hängt von Faktoren wie dem Alter, dem Geschlecht, dem KG und der Herzleistung ab (Adachi et al. 2001; Vuyk et al. 2001). Der von uns gewählte Initialbolus der BIS-Gruppe liegt mit 1,5 mg/kg KG im unteren Bereich der vom Hersteller empfohlenen Dosierung für die Einleitung einer Allgemeinanästhesie (1,5 – 2,5 mg/kg KG) und entspricht der von Peacock et al. (Peacock et al. 1992) nach klinischen Kriterien ermittelten „kleinsten effektiven Dosis des Propofols für die Einleitung der Allgemeinanästhesie“.

Eine große multizentrische Studie, in der die Wirksamkeit einer automatisierten (Closed-loop) mit einer manuellen, BIS-gesteuerten Verabreichung von Propofol unter ähnlichen Bedingungen (nicht geriatrische Patienten, 2 µg/kg KG Fentanyl vor Propofol) untersucht wurde, konnte einen zum von uns gewählten initialen Bolus von 1,5 mg/kg KG vergleichbaren Propofolbedarf zur Narkoseinduktion (Median (IQR) 1,4 (1,2–1,8) bzw. 1,8 (1,6–2,2)) nachweisen (Puri et al. 2016).

Vergleichbar zu dem von uns gewählten initialen Bolus konnten Arya et al. für prämedizierte Patienten (ASA I–II) eine Propofolinduktionsdosis von Median 1,85 +/- 0,48 mg/kg vs. 1,79 +/- 0,41 mg/kg für eine nach klinischen Kriterien gesteuerte Applikation und eine BIS-Wert gesteuerte Propofoldosierung (bis BIS-Wert 48 +/- 2 für 1 min) mit einer gleichen Laufrate von 30 mg/kg/h nachweisen (Arya et al. 2013).

Eine andere Arbeit konnte hingegen einen deutlich geringeren Propofolbedarf von 84,3 +/- 11,4 mg und eine signifikante Verringerung des Propofolbedarfs durch eine BIS-gesteuerte (BIS-Zielwert 50) Propofolapplikation im Vergleich zu einer KG-basierten (2 mg/kg KG) und einer nach klinischen Kriterien (Dosierung bis zum Verlust der Reaktion auf verbale Kommandos) gesteuerten Propofoldosierung mit gleicher Laufrate (20 mg/kg/h) bei der Narkoseeinleitung aufzeigen (Gürses et al. 2004).

Auch in einer prospektiven Kohortenstudie konnte beim Vergleich von einem nicht geriatrischen, fettleibigen und schlanken Patientenkollektiv, die eine Closed-loop- und BIS-gesteuerte Narkoseinduktion mit Propofol und Remifentanyl erhielten, für beide Patientengruppen ein geringerer Propofolbedarf als der von uns gewählte initiale Bolus von 1,5 mg/kg gefunden werden (Liu et al. 2015).

Möglicherweise hätte eine Verringerung des initialen Bolus z. B. auf 1 mg/kg im vorliegenden Studienkollektiv zu einer Dosisreduktion und somit zu einer Verringerung der hämodynamischen Nebenwirkungen führen können. Es könnte daher vermutet werden, dass durch die Reduktion des initialen Propofolbolus in der BIS-Gruppe möglicherweise eine signifikante Reduktion der Bradykardie-Inzidenz im Vergleich zur körpergewichtsbasierten Applikation von 2 mg/kg hätte erzielt werden können.

Ein wichtiger Einflussfaktor für den unterschiedlichen Propofolbedarf ist die in einigen Studien erfolgte Prämedikation mit Diazepam (10 mg zur Nacht und 2 h vor OP-Beginn) (Arya et al. 2013) oder Lorazepam 1–2 mg (Puri et al. 2016)).

Agrawal et al. zeigten, dass der Einsatz von Midazolam und Clonidin zur Prämedikation den Propofolverbrauch bei einer BIS-geführten Narkoseeinleitung signifikant senken kann (Agrawal et al. 2014). Auch andere Studien belegen die Verringerung des Propofolbedarfs bei Verwendung von Midazolam (Paris et al. 2009; Machała 2010). Hirota et al. zeigten darüber hinaus eine signifikante Abnahme der BIS-Werte bei Patienten mit oraler Prämedikation mit Midazolam (Hirota et al. 1999). Daher wurde in der vorliegenden Studie auf Benzodiazepine als Prämedikation verzichtet.

### **Einfluss der Fentanyl dosierung auf den Propofolbedarf**

Bei der Narkoseeinleitung wird durch die intravenöse Injektion der Opiode eine schnelle analgetische Wirkung erzielt, durch die der Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks und die endokrine Stressantwort des Körpers vermindert werden. Der Reiz der orotrachealen Intubation kann dennoch mit einem signifikanten Anstieg der BIS-Werte während der Narkoseeinleitung einhergehen (Mi et al. 1998; Adachi et al. 2001). Die potentielle Verwendung von Opioiden beeinflusst die BIS-Werte zusätzlich in Abhängigkeit von der Dosierung. Der Effekt ist jedoch deutlich geringer als der Propofoleffekt. Dennoch müssen Opiate bei der Analyse des Medikamentenbedarfs berücksichtigt werden.

In der Literatur wird eine Dosierung von 1–5 µg/kg Fentanyl zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie empfohlen (Karow und Lange-Roth 2013). In der vorliegenden Studie wurde eine Fentanyl dosierung von 2–3 µg/kg gewählt, die mit den Dosierungen in den Vorstudien von Arya et al. (Arya et al. 2013) (2 µg/kg) vergleichbar ist.

Deutliche Unterschiede zwischen den Studien betreffen jedoch die Zeitspanne bis zum Verabreichen des Hypnotikums nach erfolgter Fentanylgabe. Die maximale Fentanyl-



wirkung tritt nach 5–8 min ein (Karow und Lange-Roth 2013) und verläuft annähernd parallel zum Erreichen der maximalen Hirnkonzentration (Bruhn et al. 2005).

In Anlehnung an Bruhn et al. (2005) wurde in der vorliegenden Studie erst 4 min nach der Fentanylgabe das Hypnotikum verabreicht. Bei Arya et al. (Arya et al. 2013) war die Zeitspanne mit 2 min bzw. 3 min deutlich kürzer. Unter der Annahme, dass die volle Wirkung des Fentanyls in der Vergleichsstudie bei der Propofolapplikation noch nicht erreicht war, wäre ein höherer Propofolbedarf für eine adäquate Narkosetiefe im Vergleich zur vorliegenden Studie zu erwarten. Wie beschrieben zeigte die Studie jedoch einen vergleichbaren Propofolbedarf.

### 4.2 Methodenkritik

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden Patienten erfasst, die im Universitätsklinikum Gießen-Marburg (Standort Marburg) im Zeitraum von Februar 2012 bis April 2013 im Bereich HNO, Ophthalmologie und Dermatologie operiert wurden. Der Einschluss in die Studie erfolgte auf freiwilliger Basis. Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und kein Ausschlusskriterium aufwiesen, konnten prinzipiell berücksichtigt werden, so dass von einer zufälligen Patientenrekrutierung auszugehen ist.

Die Aufklärung der Patienten wurde durch unterschiedliche Anästhesisten des Universitätsklinikums durchgeführt, so dass der Einfluss des aufklärenden Arztes auf die Zustimmungstendenz der Patienten als möglicher Selektions-Bias zu berücksichtigen ist.

Die weitere Studie wurde durch die Doktoranden der Studie, Anästhesiepflege und Anästhesisten des Universitätsklinikums Gießen-Marburg (Standort Marburg) im ZOP-B durchgeführt. In Abhängigkeit von der ärztlichen Besetzung des ZOP-B, die unabhängig von der Studie erfolgte, wurden die Einleitungen durch Assistenten in der Weiterbildung, Fach- oder Oberärzte betreut. Die Laufrate des Propofols zur Narkoseaufrechterhaltung (4–8 mg/kg/h) erfolgte nach Vorgabe des Anästhesisten. Eine zusätzliche Propofolgabe war sowohl in der BIS- als auch in der Standard-Gruppe nach klinischem Ermessen des Anästhesisten zu jeder Zeit möglich. Diese Zusatzgaben wurden in der Auswertung beim Propofolgesamtbedarf berücksichtigt. Aufgrund der unterschiedlichen Qualifikation der Studienärzte könnten die Propofoldosierung nach klinischen Kriterien sowie das Atemwegsmanagement sehr inkongruent gewesen sein. Eine gesonderte Auswertung zum Einfluss des Weiterbildungsstandes der Studienärzte wurde nicht durchgeführt.

Obwohl Gürses et al. in ihrer Studie zur BIS-gesteuerten Propofolapplikation zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie eine Verringerung des Propofolbedarfs und somit auch eine Verringerung der hämodynamischen Nebenwirkungen in Form von Hypotension im Vergleich zu einer körpergewichtsadaptierten Propofolapplikation nachweisen (Gürses et al. 2004), konnten diese Ergebnisse im von uns untersuchten Patientenkollektiv mit dem von uns gewählten Studiendesign nicht bestätigt werden.

Möglicherweise ist der von uns gewählte große Initialbolus (1,5 mg/kg KG) in der BIS-Gruppe, die schnellere Injektionsgeschwindigkeit (130 mg/min) mit einer Wartezeit von 20 s zwischen den einzelnen, titrierten Boli im Vergleich zur Studie von Gürses et al. nicht in der Lage, eine Verringerung des Propofolbedarfs und somit eine Verminderung der Kreislaufdepression zwischen beiden Studiengruppen durch die BIS-gesteuerte Propofolapplikation zu bewirken.

Shah et al. konnten eine Verringerung des Propofolbedarfs um 30 % und eine Verringerung der hämodynamischen Nebenwirkungen bei titrierter Propofolapplikation (10 mg alle 3 s bis zum Verlust des Lidreflex bzw. bis zum Verlust verbale Aufforderung zu befolgen) im Vergleich zu einer gewichtsbasierten Propofolbolusgabe nachweisen. Einen signifikanten Unterschied der BIS-Werte zwischen den Gruppen konnten Shah et al. in ihrem Studienkollektiv interessanterweise nicht nachweisen (Shah et al. 2011).

Vor dem Hintergrund, dass in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv durch eine BIS-gesteuerte vs. körpergewichtsadaptierte Propofolapplikation vergleichbare Propofoldosierungen verabreicht und dementsprechend vergleichbare BIS-Werte erzielt wurden, ist es nicht verwunderlich, dass hinsichtlich des primären Zielparameters keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen beobachtet wurden.

Ein potentieller Bias der aktuellen Arbeit besteht bei der Bewertung des LOC. In der Standard-Gruppe wurden nach initialem Bolus von 2 mg/kg KG Propofol nach klinischer Bewertung des Anästhesisten weitere Propofolboli à 20 mg verabreicht, bis der LOC festgestellt wurde. Die fehlende Reaktion auf Ansprache und taktile Reize sowie das Erlöschen des Lidreflexes wurden als LOC dokumentiert.

In beiden Studiengruppen wurde kein Sedierungsscore zur standardisierten Bewertung des Bewusstseinsverlustes verwendet. Für erwachsene Patienten konnte die „Observer’s Assessment of Alertness/Sedation scale“ (OAAS) eine zuverlässige und valide Beurtei-

lung des Bewusstseinszustandes belegen, da diese eine gute Korrelation mit der klinischen Beurteilung der Sedierung und Wachheit aufweist (Glass et al. 1997).

Die Studiengruppe um Gürses et. al. verwendete klinische Endpunkte, um den Verlust des Bewusstseins zu beurteilen und schätzte diese mit der OAAS-Skala ein. Durch diese standardisierte Einschätzung des Bewusstseins konnten reliablere Messergebnisse erzielt werden als in der aktuellen Studie.

Weiterhin wäre einschränkend anzumerken, dass die Auswertung der Ergebnisse des Propofoleffektes auf den Abfall der Herzfrequenz in der aktuellen Studie dichotom erfolgte. Die Ergebnisse der variablen Bradykardie und Tachykardie wurden als dichotome Ereignisse (ja/nein) erfasst.

Durch diese dichotome Methode wurde ein Abfall der Herzfrequenz von 64 auf 58/min als Bradykardie gewertet, ein Abfall von 100 auf 70/min hingegen nicht erfasst, obwohl der prozentuale Herzfrequenzabfall deutlich größer ausgeprägt war. Es ist somit anzunehmen, dass ein Teil der kreislaufdepressiven Effekte durch diese gewählte Auswertungsmethode nicht gezeigt wurde.

Eine Auswertung des relativen Herzfrequenzabfalls/-anstiegs hätte als sensitiverer Parameter bezüglich der Effekte des Propofols während der Einleitungsphase ausgewertet werden können.

### **4.3 Nutzen und Limitationen des BIS-Monitorings**

In der vorliegenden Arbeit wurde der etablierte und weltweit verbreitete Bispectral Index-Monitor (BIS VISTA-Monitor Version 3.0 der Firma Covidien, Deutschland) verwendet. Der BIS ist der am häufigsten untersuchte Hypnoseindex (Posch et al. 2013) und ist aufgrund der hervorragenden Validierungsergebnisse der Marktführer unter den Geräten zur Messung der Narkosetiefe (Lehmann et al. 2001). Insbesondere für das Induktionshypnotikum Propofol, das in der aktuellen Arbeit verwendet wurde, ist der BIS-Monitor gut validiert und eine gute Korrelation zwischen BIS-Index und der Plasmakonzentration des Propofols konnte nachgewiesen werden (Glass et al. 1997; Liu et al. 1997).

Weitere aktuell verfügbare Monitorsysteme zur Messung der Narkosetiefe sind der Patient State Analyzer PSA 4000 der Firma Physiometrix (Baxter Health Care Corporation, Round Lake, USA), das S/5 Entropie-Modul der Firma Datex Ohmeda (Helsinki, Finn-

land), der Alaris Auditory Evoked Potential (AEP)-Monitor (Alaris Medical Systems, UK), Sedline Patienten State Index (PSi) (Masimo, Irvine, California, USA) und Cerebral State Monitor der Firma Danmeter A/S (Odense, Dänemark). Für diese liegen zum Teil nur wenige Daten vor, um eine verlässliche Bewertung ihrer klinischen Nutzbarkeit zu geben (Wallenborn 2012).

Für den Narcotrend Monitor der Firma Monitor Technik (Bad Bramstedt, Deutschland) belegen Studien hingegen, dass der Narcotrend-Index eine gute Korrelation zu unterschiedlichen Stadien der Sedierung aufweist (Bauerle et al. 2004), den intraoperativen Anästhetikaverbrauch reduziert (Kreuer et al. 2003) und die Aufwachzeiten im Vergleich zu einer rein klinischen Anästhesiesteuerung verkürzt (Kreuer et al. 2003). Eine Überlegenheit des Narcotrend-Monitors im Vergleich zum BIS-Monitor konnte bisher nicht gefunden werden (Kreuer et al. 2004; Schmidt et al. 2004).

Studien der vergangenen Jahre konnten belegen, dass der BIS-Wert zur Beurteilung der Narkosetiefe anderen EEG-Parametern überlegen ist (Doi et al. 1997; Sleigh und Donovan 1999). Sleigh und Donovan konnten im direkten Vergleich von BIS, SEF 95 %, Entropie und Herzfrequenzvariabilität den BIS-Wert als besten Parameter zur Bestimmung der Narkosetiefe identifizieren und zudem eine hohe Sensitivität (97,3 %) und Spezifität (94,4 %) nachweisen (Sleigh und Donovan 1999).

Vorteilhaft gegenüber anderen Monitorsystemen ist zudem die äußerst einfache Anwendung des BIS und der entsprechenden Monitore (Lehmann et al. 2001).

Vor dem Hintergrund eines zunehmenden wirtschaftlichen Drucks wird aktuell zunehmend eine „Fast-Track-Anästhesie“ mit kürzeren Aufwach-, Wechsel- und Überleitungszeiten angestrebt. Mit Hilfe der BIS-gesteuerten Anästhesieführung konnten im Vergleich zur Anästhesieführung nach klinischen Kriterien verkürzte Zeiten bis zur Augenöffnung, zur Extubation und zur postoperativen Erholung der Patienten erzielt werden (Gan et al. 1997; Añez et al. 2001; Recart et al. 2003). Eine BIS-gesteuerte Narkosieführung führt zu einer Reduktion des Anästhetikaverbrauchs (Song et al. 1997; Añez et al. 2001; Başar et al. 2003; Luginbühl et al. 2003; Recart et al. 2003) und ermöglicht es somit, Anästhetikadosierungen intraoperativ dem individuellen Bedarf des Patienten anzupassen.

Obwohl durch die Verwendung des BIS eine Verringerung der Kosten für Anästhetika durch deren Einsparung möglich ist, steigen jedoch durch die Elektrodenkosten des BIS die Gesamtkosten für die Allgemeinanästhesie (Yli-Hankala et al. 1999).

Weitere Studien zeigen den Nutzen des BIS-Monitorings hinsichtlich der Vermeidung einer zu tiefen Narkoseführung und der damit verbundenen Verminderung der postoperativen Mortalität (Monk et al. 2005; Kertai et al. 2010; Sessler et al. 2012) und der Vermeidung eines postoperativen Delirs (Radtke et al. 2013).

Obwohl zahlreiche Studien den Nutzen des BIS zur Vermeidung von „awareness“ aufzeigen (Ekman et al. 2004; Zhang et al. 2011), ist dieser Effekt aktuell nur für ein Teilkollektiv der Patienten bewiesen. Eine standardmäßige Verwendung des BIS-Monitorings zur Vermeidung von „awareness“ zeigt dagegen keinen Vorteil (Avidan et al. 2008).

Studien der vergangenen Jahre versuchten den Nutzen des BIS-Monitoring zur Steuerung der Narkoseinduktion mit Propofol zum Erreichen einer individuellen, adäquaten Narkosetiefe zu zeigen (Gürses et al. 2004; Arya et al. 2013; Subramani et al. 2017).

Trotz der beschriebenen Vorteile des BIS-Monitors zeigen sich auf der Grundlage des Algorithmus zahlreiche Limitationen, die dem Anwender bekannt sein sollten.

Der BIS-Algorithmus wurde in den vergangenen Jahren mehrfach weiterentwickelt, um Artefakte zu eliminieren und seine Leistungsfähigkeit zu verbessern. Dennoch können elektrische Signale, z. B. von elektronischen Geräten des OP-Saals oder Herzschrittmachern, die EEG-Signale beeinflussen (Gallagher 1999). Weiterhin verfälschen Hypothermie, Hypovolämie und neurologische Erkrankungen die Hypnosetiefenmessung (Dahaba 2005). Auch Muskelrelaxantien beeinflussen die BIS-Werte (Messner et al. 2003) und können zu falsch niedrigen BIS-Werten führen.

Eine weitere Limitation des BIS-Monitors zeigt sich in der Latenzzeit zwischen klinischer Veränderung des Bewusstseinszustandes und der Generierung des BIS-Wertes. Diese Latenz kann zwischen 25–64 s variieren (Zanner et al. 2009) und kann damit gerade in Phasen rascher Konzentrationsänderungen zur Generierung falscher Messwerte führen. In der aktuellen Arbeit versuchten wir, durch die Wartezeit von 20 s zwischen den einzelnen Boli in der BIS-Gruppe diese Latenzzeit zu berücksichtigen.

### 5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass das BIS-Monitoring zur Steuerung der manuellen Propofolapplikation zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie unter Verwendung des in dieser Studie verwendeten Regimes bei nicht geriatrischen Patienten nicht zu einer Verringerung der Propofoldosierung führt und somit auch nicht die Inzidenz von Bradykardien reduzieren kann.

Auf der Grundlage dieser Studie kann derzeit keine Empfehlung abgeleitet werden, standardmäßig zur Einleitung der Allgemeinanästhesie mit manueller Propofolapplikation eine BIS-gesteuerte Propofoldosierung zur Vermeidung von Kreislaufdepressionen (im Besonderen Bradykardie) zu verwenden.

Unsere Ergebnisse werfen die Frage auf, ob eine BIS-gesteuerte Propofoldosierung mit dem Zielwert  $BIS < 61$ , in dem von uns gewählten Studiendesign (Propofolbolus 1,5 mg/kg KG, Injektionsgeschwindigkeit 130 mg/h, Wartezeit 20 s) überhaupt in der Lage ist, eine Dosisreduktion zu bewirken und einen Effekt des BIS auf die Kreislaufreaktion, im Besonderen Bradykardie, zu erfassen.

Möglicherweise sollten eine langsamere Injektionsgeschwindigkeit, ein niedrigerer Initialbolus und eine längere Wartezeit zwischen den einzelnen Boli verwendet werden und dieses zudem an einem älteren Patientenkollektiv. Dieser Frage könnte in einer weiteren Studie nachgegangen werden.

## 6 Zusammenfassung

**Einleitung:** Während der intravenösen Einleitung einer Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Opioiden mit dem Einleitungshypnotikum Propofol treten auch unter Standarddosierungen nicht selten passagere oder länger anhaltende Kreislaufdepressionen in Form von arteriellen Hypotensionen und Bradykardien auf. Der Beitrag einer individuellen Überdosierung von Propofol zu diesem Phänomen ist unbekannt. Weiterhin werden, besonders bei unzureichender Narkosetiefe, Kreislaufreaktionen in Form von Hypertonien und Tachykardie beobachtet. Anders als klinische Zeichen ermöglicht die Elektroenzephalogramm-(EEG)-basierte, zerebrale Überwachung nicht nur die Erfassung einer ausreichenden Narkosetiefe, sondern auch die Identifikation und Quantifizierung einer zu tiefen Narkose. Die aktuelle Datenlage, ob sich durch eine über den Bispektralen Index (BIS) gesteuerte Dosierung des Propofols bei der Einleitung der Allgemeinanästhesie das Ausmaß der Kreislaufreaktionen und im Speziellen das Auftreten von Bradykardien verringern lässt, ist lückenhaft.

**Patienten, Material und Methoden:** In der vorliegenden Studie wurden daher 240 erwachsene Patienten, die sich elektiven Operationen unterzogen, randomisiert einer BIS-geführten (Zielbereich 40–60; BIS-Gruppe) Propofoldosierung oder einer gewichtsbezogenen (2 mg/kg KG; Standard-Gruppe) Propofoldosierung zugewiesen. Verglichen wurde als primäres Zielkriterium die Inzidenz der Patienten mit Bradykardie (Herzfrequenz < 60/min) während der Narkoseeinleitung. Zu den sekundären Zielparametern gehörte unter anderem die Inzidenz der Patienten mit Tachykardien.

**Ergebnisse:** Die Patienten der BIS-Gruppe (n = 120) und der Standard-Gruppe (n = 115) unterschieden sich nicht hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Bradykardien (31 % vs. 39 %; p = 0,18). Die Zahl der Patienten mit auftretenden Tachykardien (3 % vs. 14 %; p = 0,01) als auch die Anzahl der tachykarden Ereignisse (1 % vs. 4 %; p = 0,002) war in der BIS-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Standard-Gruppe.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei nicht geriatrischen Patienten die manuelle Propofolapplikation mittels BIS-Monitoring unter Verwendung des bei dieser Untersuchung gewählten Induktionsregimes im Vergleich zur manuellen gewichtsadaptierten Propofolgabe zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie keine Reduktion von Bradykardien bewirkt.

## Summary

**Introduction:** During intravenous induction of general anesthesia using opioids with the initiator of hypnotic propofol, transient or prolonged circulatory depression in the form of arterial hypotension and bradycardia often occur, even in standard dosages. The contribution of an individual overdose of propofol to this phenomenon is unknown. Furthermore, especially in the case of insufficient depth of anesthesia, circulatory reactions in the form of hypertension and tachycardia are observed. Unlike clinical signs, electroencephalogram (EEG)-based cerebral monitoring not only allows the detection of sufficient depth of anesthesia, but also the identification and quantification of deep anesthesia. The current state of the data, if it is possible to reduce the extent of the circulatory reactions and in particular the occurrence of bradycardia, by administering the propofol controlled by the Bispectral Index (BIS) at the initiation of general anesthesia, is incomplete.

**Patients, Materials and Methods:** In this study, 240 adult patients who underwent elective surgery were randomized to a BIS-guided (target range 40-60, BIS group) propofol dose or a weight-related (2 mg/kg; standard group) assigned propofol dosage. The primary target criterion was the incidence of bradycardia (heart rate < 60/min) during anesthesia induction. Among the secondary outcomes measures included the incidence of patients with tachycardia (heart rate > 100/min).

**Results:** The patients in the BIS group (n = 120) and the standard group (n = 115) did not differ in the incidence of bradycardia (31 % vs. 39 %, p = 0.18). The number of patients with tachycardia (3 % vs. 14 %, p = 0.001) as well as the number of tachycardiac events (1 % vs. 4 %, p = 0.002) was significantly lower in the BIS group compared to the standard group.

**Conclusion:** The results of this study indicate that in non-geriatric patients, manual propofol administration through BIS monitoring using the induction regime chosen in this study does not reduce bradycardia compared to manual weight-adjusted propofol administration to induce general anesthesia.



## Literaturverzeichnis

- Absalom, A. R.; Sutcliffe, N.; Kenny, G. N. (2002): Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. In: *Anesthesiology* 96 (1), S. 67–73.
- Adachi, Y. U.; Watanabe, K.; Higuchi, H.; Satoh, T. (2001): The Determinants of Propofol Induction of Anesthesia Dose. In: *Anesth Analg* 92 (3), S. 656–661. DOI: 10.1213/00000539-200103000-00020.
- Adrian, E. D.; Matthews, B. H. (1934): The interpretation of potential waves in the cortex. In: *J Physiol* 81 (4), S. 440–471.
- Agrawal, M.; Asthana, V.; Sharma, J. P. (2014): Efficacy of intravenous midazolam versus clonidine as premedicants on bispectral index guided propofol induction of anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: A randomized control trial. In: *Anesth Essays Res* 8 (3), S. 302–306. DOI: 10.4103/0259-1162.143117.
- American Society of Anesthesiologists (2014): ASA Physical Status Classification System. Online verfügbar unter <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>, zuletzt geprüft am 21.07.2017.
- Añez, C.; Papaceit, J.; Sala, J. M.; Fuentes, A.; Rull, M. (2001): The effect of encephalogram bispectral index monitoring during total intravenous anesthesia with propofol in outpatient surgery. In: *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 48 (6), S. 264–269.
- Artusio, J. F. (1954): Di-ethyl ether analgesia: a detailed description of the first stage of ether anesthesia in man. In: *J Pharmacol Exp Ther* 111 (3), S. 343–348.

- Arya, S.; Asthana, V.; Sharma, J. P. (2013): Clinical vs. bispectral index-guided propofol induction of anesthesia: A comparative study. In: *Saudi J Anaesth* 7 (1), S. 75–79. DOI: 10.4103/1658-354X.109819.
- Avidan, M. S.; Zhang, L.; Burnside, B. A.; Finkel, Kevin J.; Searleman, Adam C.; Selvidge, Jacqueline A. et al. (2008): Anesthesia awareness and the bispectral index. In: *New Engl J Med* 358 (11), S. 1097–1108. DOI: 10.1056/NEJMoa0707361.
- Baraka, A. (1988): Severe bradycardia following propofol-suxamethonium sequence. In: *Br J Anaesth* 61 (4), S. 482–483.
- Başar, H.; Ozcan, S.; Buyukkocak, U.; Akpınar, S.; Apan, A. (2003): Effect of bispectral index monitoring on sevoflurane consumption. In: *Eur J Anaesthesiol* 20 (5), S. 396–400.
- Bauerle, K.; Greim, C-A; Schroth, M.; Geisselbrecht, M.; Köbler, A.; Roewer, N. (2004): Prediction of depth of sedation and anaesthesia by the Narcotrend EEG monitor. In: *Br J Anaesth* 92 (6), S. 841–845. DOI: 10.1093/bja/ae142.
- Berger (1929): Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. In: *Arch Psychiatr Nervenerkrankungen* (87), S. 527–570.
- Billard, V.; Moulla, F.; Bourgain, J. L.; Megnigbeto, A.; Stanski, D. R. (1994): Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanyl interaction. In: *Anesthesiology* 81 (6), S. 1384–1393.
- Blum, J.; Kochs, E.; Forster, N.; Schneider, G. (2006): The influence of injection rate on the hypnotic effect of propofol during anesthesia. A randomized trial. In: *PLOS Clin Trial* 1 (3), e17. DOI: 10.1371/journal.pctr.0010017.
- Bothner, U.; Eberhart, L. H.; Georgieff, M.; Schwilk, B. (1999): Inzidenz perioperativer Ereignisse bei optimierter Dokumentationsdisziplin. In: *Anaesthesist* 48 (11), S. 786–793.
- Bowdle, T. A. (1998): Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. In: *Drug safety* 19 (3), S. 173–189.

- Bowdle, T. A.; Ward, R. J. (1989): Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: dose versus EEG response, speed of onset, and thiopental requirement. In: *Anesthesiology* 70 (1), S. 26–30.
- Breslin, D. S.; Mirakhur, R. K.; Reid, J. E.; Kyle, A. (2004): Manual versus target-controlled infusions of propofol. In: *Anaesthesia* 59 (11), S. 1059–1063. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.03870.x.
- Brooks, P.; Spillane, J. J.; Dick, K.; Stuart-Shor, E. (2014): Developing a strategy to identify and treat older patients with postoperative delirium. In: *AORN J* 99 (2), 257-73; quiz 274-6. DOI: 10.1016/j.aorn.2013.12.009.
- Bruhn, J. (2003): Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximate Entropie und Bispektral-Index. In: *Anästh Intensivmed* (44), S. 17–21.
- Bruhn, J. (2006): BIS-Monitor. In: W. Wilhelm, J. Bruhn und S. Kreuer (Hg.): *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlage und klinische Praxis*: Deutscher Ärzte-Verlag, S. 89–107.
- Bruhn, J.; Bouillon, T. W.; Radulescu, L.; Hoeft, A.; Bertaccini, E.; Shafer, S. L. (2003): Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. In: *Anesthesiology* 98 (3), S. 621–627.
- Bruhn, J.; Schumacher, P. M.; Bouillon, T. W. (2005): Wirkortäquilibration, Anschlagzeit, "time to peak effect". Bedeutung pharmakokinetisch-dynamischer Prinzipien für die tägliche klinische Praxis. In: *Anaesthesist* 54 (10), S. 1021–1031. DOI: 10.1007/s00101-005-0864-8.
- Brüssel, T.; Theissen, J. L.; Vigfusson, G.; Lunkenheimer, P. P.; van Aken, H.; Lawin, P. (1989): Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. In: *Anesth Analg* 69, S. 35–40.

- Buhre, W.; Rossaint, R. (2003): Perioperative management and monitoring in anaesthesia. In: *Lancet* 362 (9398), S. 1839–1846. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14905-7.
- Bushuven, S.; Heise, D. (2013): Propofol up2date. Teil 1: Geschichte und pharmakologische Charakteristika. In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 48 (6), S. 378–385. DOI: 10.1055/s-0033-1349000.
- Butte, N.; Böttiger, B. W.; Teschendorf, P. (2008): Amiodaron zur Therapie perioperativer kardialer Rhythmusstörungen. Ein Breitspektrumantiarrhythmikum? In: *Anaesthesist* 57 (12), S. 1183–1192. DOI: 10.1007/s00101-008-1432-9.
- Buxton, D. W. (1912): Crawford Williamson Long (1815-1879): the Pioneer of Anæsthesia and the first to suggest and employ Ether Inhalation during Surgical Operations. In: *Proc R Soc Med* 5 (Sect Anaesth), S. 19–45.
- Cheung, C. C.; Martyn, A.; Campbell, N.; Frost, S.; Gilbert, K.; Michota, F. et al. (2015): Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. In: *Am J Med* 128 (5), S. 532–538. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.030.
- Chi, O. Z.; Sommer, W.; Jasaitis, D. (1991): Power spectral analysis of EEG during sufentanil infusion in humans. In: *Can J Anaesth* 38 (3), S. 275–280. DOI: 10.1007/BF03007614.
- Claeys, M. A.; Gepts, E.; Camu, F. (1988): Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. In: *Br J Anaesth* 60 (1), S. 3–9.
- Clark, D. L.; Rosner, B. S. (1973): Neurophysiologic effects of general anesthetics. I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. In: *Anesthesiology* 38 (6), S. 564–582.
- Covidien (Hg.) (2017). Online verfügbar unter <http://www.covidien.com/pace/clinical-education/event/279911>, zuletzt geprüft am 09.10.2017.

- Cullen, P. M.; Turtle, M.; Prys-Roberts, C.; Way, W. L.; Dye, J. (1987): Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. In: *Anesth Analg* 66 (11), S. 1115–1120.
- Custodis, F.; Reil, J-C; Laufs, U.; Böhm, M. (2012): Herzfrequenz und Frequenzkontrolle. Prognostische Bedeutung bei kardiovaskulären Erkrankungen. In: *Internist* 53 (1), S. 6–13. DOI: 10.1007/s00108-011-2887-3.
- Dahaba, A. A. (2005): Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. In: *Anesth Analg* 101 (3), S. 765–773. DOI: 10.1213/01.ane.0000167269.62966.af.
- Dasgupta, M.; Dumbrell, A. C. (2006): Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. In: *J Am Geriatr Soc* 54 (10), S. 1578–1589. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00893.x.
- Daunderer, M.; Schwender, D. (2006): Klassische Parameter. Isolierte Unterarmtechnik. In: W. Wilhelm, J. Bruhn und S. Kreuer (Hg.): Überwachung der Narkosetiefe. Grundlage und klinische Praxis: Deutscher Ärzte-Verlag, S. 87–88.
- DeSouza, G.; Lewis, M. C.; TerRiet, M. F. (1997): Severe bradycardia after remifentanyl. In: *Anesthesiology* 87 (4), S. 1019–1020.
- Deutschman, C. S.; Harris, A. P.; Fleisher, L. A. (1994): Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. In: *Anesth Analg* 79 (2), S. 373–377.
- Devereaux, P. J.; Goldman, Lee; Cook, Deborah J.; Gilbert, Ken; Leslie, Kate; Guyatt, Gordon H. (2005): Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. In: *CMAJ* 173 (6), S. 627–634. DOI: 10.1503/cmaj.050011.

- Doi, M.; Gajraj, R. J.; Mantzaridis, H.; Kenny, G. N. (1997):  
Relationship between calculated blood concentration of propofol  
and electrophysiological variables during emergence from  
anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge  
frequency, median frequency and auditory evoked potential index.  
In: *Br J Anaesth* 78 (2), S. 180–184.
- Dundee, J. W.; Robinson, F. P.; McCollum, J. S.; Patterson, C. C.  
(1986): Sensitivity to propofol in the elderly. In: *Anaesthesia* 41  
(5), S. 482–485.
- Ekman, A.; Lindholm, M-L; Lennmarken, C.; Sandin, R. (2004):  
Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. In:  
*Acta Anaesth Scand* 48 (1), S. 20–26.
- El-Beheiry, H.; Kim, J.; Milne, B.; Seegobin, R. (1995): Prophylaxis  
against the systemic hypotension induced by propofol during  
rapid-sequence intubation. In: *Can J Anaesth* 42 (10), S. 875–878.  
DOI: 10.1007/BF03011034.
- Elliott, P.; O'Hare, R.; Bill, K. Moyna; P., Anne S.; Gibson, F., M.;  
Mirakhur, R. K. (2000): Severe Cardiovascular Depression with  
Remifentanyl. In: *Anesth Analg* 91 (1), S. 58–61. DOI:  
10.1213/00000539-200007000-00011.
- Evans, J. M. (1987): Clinical signs and autonomic responses. In: Rosen  
M., Lunn JN., Butterworth (Hg.): Consciousness, awareness and  
pain in general anaesthesia, S. 18–34.
- Fassl, J.; High, K. M.; Stephenson, E. R.; Yarotskyy, V.; Elmslie, K. S.  
(2011): The intravenous anesthetic propofol inhibits human L-  
type calcium channels by enhancing voltage-dependent  
inactivation. In: *J Clin Pharmacol* 51 (5), S. 719–730. DOI:  
10.1177/0091270010373098.
- Forrest, J. B.; Cahalan, M. K.; Rehder, K.; Goldsmith, C. H.; Levy, W.  
J.; Strunin, L. et al. (1990): Multicenter study of general  
anesthesia. II. Results. In: *Anesthesiology* 72 (2), S. 262–268.

- Gallagher, J. D. (1999): Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. In: *Anesthesiology* 90 (2), S. 636.
- Gan, T. J.; Glass, P. S.; Windsor, A.; Payne, F.; Rosow, C.; Sebel, P.; Manberg, P. (1997): Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. In: *Anesthesiology* 87 (4), S. 808–815.
- Gibbs, F. A.; Gibbs, E. L.; Lennox, W. G. (1937): Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. In: *Arch Intern Med* (60), S. 154–166.
- Gillies, G. W.; Lees, N. W. (1989): The effects of speed of injection on induction with propofol. A comparison with etomidate. In: *Anaesthesia* 44 (5), S. 386–388.
- Glass, P. S.; Bloom, M.; Kears, L.; Rosow, C.; Sebel, P.; Manberg, P. (1997): Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. In: *Anesthesiology* 86 (4), S. 836–847.
- Graf, W.; Hamer, H.M (2012): Elektroenzephalografie. In: *Nervenheilhunde* (5), S. 325–333.
- Guedel, A. E. (1937): Inhalation anaesthesia. A Fundamental Guide. New York.
- Gürses, E.; Sungurtekin, H.; Tomatir, E.; Dogan, H. (2004): Assessing propofol induction of anesthesia dose using bispectral index analysis. In: *Anesth Analg* 98 (1), S. 128–131.
- Hirota, K.; Matsunami, K.; Kudo, T.; Ishihara, H.; Matsuki, A. (1999): Relation between bispectral index and plasma catecholamines after oral diazepam premedication. In: *Eur J Anaesthesiol* 16 (8), S. 516–518.
- Hoppe, U. C. (2011): Rhythmusstörungen des Herzens. In: E. Erdmann (Hg.): Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8., vollständig überarbeitete

und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag  
Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher), S. 73–111.

Hug, C. C.; McLeskey, C. H.; Nahrwold, M. L.; Roizen, M. F.;  
Stanley, T. H.; Thisted, R. A. et al. (1993): Hemodynamic effects  
of propofol: data from over 25,000 patients. In: *Anesth Analg* 77  
(4), S21-9.

Hunt-Smith, J.; Donaghy, A.; Leslie, K.; Kluger, M.; Gunn, K.;  
Warwick, N. (1999): Safety and efficacy of target controlled  
infusion (Diprifusor) vs manually controlled infusion of propofol  
for anaesthesia. In: *Anaesth Intensive Care* 27 (3), S. 260–264.

Inturrisi, C. E. (2002): Clinical pharmacology of opioids for pain. In:  
*Clin J Pain* 18 (4 Suppl), 3-13.

Irlbeck, T.; Zwißler, B.; Bauer, A. (2017): ASA-Klassifikation.  
Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur. In:  
*Anaesthesist* 66 (1), S. 5–10. DOI: 10.1007/s00101-016-0246-4.

Jayakar, S. S.; Zhou, X.; Chiara, D. C.; Dostalova, Z.; Savechenkov, P.  
Y.; Bruzik, K. S. et al. (2014): Multiple propofol-binding sites in a  
 $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor (GABA<sub>A</sub>R) identified using a  
photoreactive propofol analog. In: *J Biol Chem* 289 (40), S.  
27456–27468. DOI: 10.1074/jbc.M114.581728.

Johansen, J. W. (2006): Update on Bispectral Index monitoring. In:  
*Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20 (1), S. 81–99. DOI:  
10.1016/j.bpa.2005.08.004.

Kalusche, D.; Csapo, G. (2004): Erregungsbildung- und  
Erregungsleitungsstörungen. In: J. Allgeier, H. Roskamm und  
Roskamm-Neumann-Kalusche-Bestehorn. (Hg.):  
Herzkrankheiten. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie ; mit  
138 Tabellen. 5., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin  
[u.a.]: Springer, S. 367–437.

Karow, T.; Lange-Roth, R. (2013): Allgemeine und Spezielle  
Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte



Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis.  
21.Auflage. Pulheim: Karow.

Katoh, T.; Bito, H.; Sato, S. (2000): Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. In: *Anesthesiology* 92 (1), S. 55–61.

Katoh, T.; Suzuki, A.; Ikeda, K. (1998): Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. In: *Anesthesiology* 88 (3), S. 642–650.

Kay, B.; Rolly, G. (1977): I.C.I. 35868 - The effect of a change of formulation on the incidence of pain after intravenous injection. In: *Acta Anaesth Belg* 28 (4), S. 317–322.

Kertai, M. D.; Pal, N.; Palanca, B. J. A.; Lin, N.; Searleman, S. A.; Zhang, L. et al. (2010): Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. In: *Anesthesiology* 112 (5), S. 1116–1127. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d5e0a3.

Khan, N. A.; Campbell, N. R.; Frost, S. D.; Gilbert, K.; Michota, F. A.; Usmani, A. et al. (2010): Risk of intraoperative hypotension with loop diuretics: a randomized controlled trial. In: *Am J Med* 123 (11), 1059.e1-8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.07.019.

Kienbaum, P.; Peters, J. (2001): Sympathisch vermittelte Kreislaufregulation während Allgemeinanästhesie. In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36 (5), S. 268–275. DOI: 10.1055/s-2001-14471.

Kirvelä, M.; Olkkola, K. T.; Rosenberg, P. H.; Yli-Hankala, A.; Salmela, K.; Lindgren, L. (1992): Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. In: *Br J Anaesth* 68 (2), S. 178–182.

- Komatsu, R.; Turan, A. M.; Orhan-Sungur, M.; McGuire, J.; Radke, O. C.; Apfel, C. C. (2007): Remifentanyl for general anaesthesia. A systematic review. In: *Anaesthesia* 62 (12), S. 1266–1280. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05221.x.
- Kreuer, S.; Biedler, A.; Larsen, R.; Altmann, S.; Wilhelm, W. (2003): Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. In: *Anesthesiology* 99 (1), S. 34–41.
- Kreuer, S.; Wilhelm, W.; Grundmann, U.; Larsen, R.; Bruhn, J. (2004): Narcotrend index versus bispectral index as electroencephalogram measures of anesthetic drug effect during propofol anesthesia. In: *Anesth Analg* 98 (3), 692-7, table of contents.
- Kugler, J. (1981): Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. 3., überarbeitete und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Kuizenga, M. H.; Vereecke, H. E. M.; Struys, M. M. R. F. (2016): Model-based drug administration. Current status of target-controlled infusion and closed-loop control. In: *Curr Opin Anaesthesiol* 29 (4), S. 475–481. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000356.
- Kurtz, A. (2014): Atmung. In: H. C. Pape, A. Kurtz und S. Silbernagel (Hg.): Physiologie. 7., vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 304–363.
- Larsen, R. (1997): Beatmung. Grundlagen und Praxis. Berlin, New York: Springer.
- Laso, L. F.; López-Picado, A.; La Fuente, E. O.; Murua, A. M.; Sánchez-Castro, C.; Ruilope, L. P.; Valero-Martínez, C. (2016): Manual vs. target-controlled infusion induction with propofol. An observational study. In: *Colomb J Anesthesiol* 44 (4), S. 272–277. DOI: 10.1016/j.rcae.2016.06.005.
- Lehmann, A.; Thaler, E.; Boldt, J. (2001): Ist es sinnvoll, die Narkosetiefe zu messen? - Ein Versuch der Marktübersicht über

- die kommerziell erhältlichen Geräte zur Messung der Narkosetiefe. In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36 (11), S. 683–692. DOI: 10.1055/s-2001-18048.
- Leslie, K.; Clavisi, O.; Hargrove, J. (2008): Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD006059. DOI: 10.1002/14651858.CD006059.pub2.
- Leslie, K.; Crankshaw, D. P. (1991): Lean tissue mass is a useful predictor of induction dose requirements for propofol. In: *Anaesth Intensive Care* 19 (1), S. 57–60.
- Leslie, K.; Myles, P. S.; Forbes, A.; Chan, M. T. V. (2010): The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. In: *Anesth Analg* 110 (3), S. 816–822. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c3bfb2.
- Leslie, K.; Short, T. G. (2011): Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. In: *Anesth Analg* 113 (3), S. 660–663. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31822401cc.
- Liu, J.; Singh, H.; White, P. F. (1997): Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. In: *Anesth Analg* 84 (1), S. 185–189.
- Liu, N.; Lory, C.; Assenzo, V.; Cocard, V.; Chazot, T.; Le Guen, M. et al. (2015): Feasibility of closed-loop co-administration of propofol and remifentanyl guided by the bispectral index in obese patients. A prospective cohort comparison. In: *Br J Anaesth* 114 (4), S. 605–614. DOI: 10.1093/bja/aeu401.
- Liu, Q.; Kong, A.; Chen, R.; Qian, C.; Liu, S.; Sun, B. et al. (2011): Propofol and arrhythmias: two sides of the coin. In: *Acta pharmacologica Sinica* 32 (6), S. 817–823. DOI: 10.1038/aps.2011.42.

- Luce, J. M. (1984): The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. In: *JAMA* 252 (6), S. 807–811.
- Luecke, T.; Pelosi, P. (2005): Clinical review. Positive end-expiratory pressure and cardiac output. In: *Crit Care* 9 (6), S. 607–621. DOI: 10.1186/cc3877.
- Luginbühl, M.; Wüthrich, S.; Petersen-Felix, S.; Zbinden, A. M.; Schnider, T. W. (2003): Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia. In: *Acta Anaesth Scand* 47 (2), S. 165–173.
- Lyons, G.; Macdonald, R. (1991): Awareness during caesarean section. In: *Anaesthesia* 46 (1), S. 62–64.
- Ma, D.; Chakrabarti, M. K.; Whitwam, J. G. (1999): Propofol, bradycardia and the Bezold-Jarisch reflex in rabbits. In: *Br J Anaesth* 82 (3), S. 412–417.
- Machała, W. (2010): Effects clonidine and midazolam on anaesthetic requirements. In: *Anestezjol Intens Ter* 42 (3), S. 129–132.
- Mahajan, V.; Samra, T.; Puri, G. D. (2017): Anaesthetic depth control using closed loop anaesthesia delivery system vs. target controlled infusion in patients with moderate to severe left ventricular systolic dysfunction. In: *J Clin Anesth* 42, S. 106–113. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.07.014.
- Marshall, T. A.; Deeder, R.; Pai, S.; Berkowitz, G. P.; Austin, T. L. (1984): Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants. In: *Crit Care Med* 12 (6), S. 501–503.
- Mashour, G. A.; Shanks, A.; Tremper, K. K.; Kheterpal, S.; Turner, C. R.; Ramachandran, S. K. et al. (2012): Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. In: *Anesthesiology* 117 (4), S. 717–725. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31826904a6.

- Messner, M.; Beese, U.; Romstöck, J.; Dinkel, M.; Tschaikowsky, and K. (2003): The Bispectral Index Declines During Neuromuscular Block in Fully Awake Persons. In: *Anesth Analg* 97 (2), S. 488–491. DOI: 10.1213/01.ANE.0000072741.78244.C0.
- Mi, W. D.; Sakai, T.; Takahashi, S.; Matsuki, A. (1998): Haemodynamic and electroencephalograph responses to intubation during induction with propofol or propofol/fentanyl. In: *Can J Anaesth* 45 (1), S. 19–22. DOI: 10.1007/BF03011986.
- Möller, P.; Kamenik, M. (2013): Bispectral index-guided induction of general anaesthesia in patients undergoing major abdominal surgery using propofol or etomidate: a double-blind, randomized, clinical trial. In: *Br J Anaesth* 110 (3), S. 388–396. DOI: 10.1093/bja/aes416.
- Monk, C.; Coates, D.; Prys-Roberts, C. (1987): Haemodynamic effect of a prolonged infusion of Propofol as a supplement to nitous oxide anaesthesia. In: *Br J Anaesth* 59 (8), S. 954–960.
- Monk, T. G.; Saini, V.; Weldon, C.; Sigl, J. C. (2005): Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. In: *Anesth Analg* 100 (1), S. 4–10. DOI: 10.1213/01.ANE.0000147519.82841.5E.
- Musialowicz, T.; Lahtinen, P. (2014): Current Status of EEG-Based Depth-of-Consciousness Monitoring During General Anesthesia. In: *Curr Anesthesiol Rep* 4 (3), S. 251–260. DOI: 10.1007/s40140-014-0061-x.
- Muzi, M. (1992): Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. In: *Anesth Analg* (74(6)), S. 877–883.
- Myles, P. S.; Leslie, K.; McNeil, J.; Forbes, A.; Chan, M T V (2004): Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. In: *Lancet* 363 (9423), S. 1757–1763. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16300-9.

- National Institute for Clinical Excellence (2012): NICE Diagnostics Guidance: Depth of anaesthesia monitors- Bispectral index, E-Entropy and Narcotrend Kompact M. Online verfügbar unter <https://www.nice.org.uk/guidance/dg6>, zuletzt geprüft am 25.02.2019.
- Olsen, R. W.; Li, G-D. (2011): GABA(A) receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. In: *Can J Anaesth* 58 (2), S. 206–215. DOI: 10.1007/s12630-010-9429-7.
- Paris, A.; Kaufmann, M.; Tonner, P. H.; Renz, P.; Lemke, T.; Ledowski, T. et al. (2009): Effects of clonidine and midazolam premedication on bispectral index and recovery after elective surgery. In: *Eur J Anaesthesiol* 26 (7), S. 603–610. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32832a0c7c.
- Pasch (1983): Oro-und nasotracheale Intubation unter dem Aspekt der sicherheitsverbessernden Massnahmen. In: Erich Rügheimer (Hg.): Intubation, Tracheotomie und bronchopulmonale Infektion. 1. Internat. Erlanger Anästhesie-Symposium 17. bis 19. Juni 1982. Berlin u.a.: Springer.
- Pasin, L.; Nardelli, P.; Pintaudi, M.; Greco, M.; Zambon, M.; Cabrini, L.; Zangrillo, A. (2017): Closed-Loop Delivery Systems Versus Manually Controlled Administration of Total IV Anesthesia. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. In: *Anesth Analg* 124 (2), S. 456–464. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001394.
- Passot, S.; Servin, F.; Pascal, J.; Charret, F.; Auboyer, C.; Molliex, S. (2005): A comparison of target- and manually controlled infusion propofol and etomidate/desflurane anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery. In: *Anesth Analg* 100 (5), S. 1338–1342. DOI: 10.1213/01.ANE.0000149542.04833.55.
- Peacock, J. E.; Lewis, R. P.; Reilly, C. S.; NIMMO, W. S. (1990): Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. In: *Br J Anaesth* 65 (3), S. 346–352.

- Peacock, J. E.; Spiers, S. P.; McLauchlan, G. A.; Edmondson, W. C.; Berthoud, M.; Reilly, C. S. (1992): Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of anaesthesia in young and elderly patients. In: *Br J Anaesth* 69 (4), S. 363–367.
- Pert, C. B.; Snyder, S. H. (1973): Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. In: *Science* 179 (4077), S. 1011–1014.
- Peterson, M. (2010): Herz-Kreislauf-System. In: Michael Gekle (Hg.): Taschenlehrbuch Physiologie. Stuttgart: Thieme, S. 183–185.
- Phillips, A. A.; McLean, R. F.; Devitt, J. H.; Harrington, E. M. (1993): Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. In: *Can J Anaesth* 40 (10), S. 922–926.
- Phillips, A. T.; Deiner, S.; Mo Lin, H.; Andreopoulos, E.; Silverstein, J.; Levin, M. A. (2015): Propofol Use in the Elderly Population: Prevalence of Overdose and Association With 30-Day Mortality. In: *Clin Ther* 37 (12), S. 2676–2685, zuletzt geprüft am 12.03.2016.
- Pichlmayr, I. (1985): EEG-Atlas für Anästhesisten. Berlin, New York: Springer-Verlag.
- Pichlmayr, I.; Lips, U.; Künkel, Helmut (1984): The electroencephalogram in anesthesiology. Fundamentals, practical applications, examples. Berlin, New York: Springer-Verlag.
- Piper, H. M. (2010): Herzerregung. In: Robert F. Schmidt, Florian Lang und Manfred Heckmann (Hg.): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbarem Repetitorium. 31., überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl (Springer-Lehrbuch), S. 517–529.
- Posch, M. J.; Bosch, M. J.; Baars, J. H. (2013): Awareness - Stellenwert des Neuromonitorings von Analgesie und Hypnose. In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 48 (1), 40-5; quiz 46. DOI: 10.1055/s-0032-1333080.
- Poterman, M.; Scheeren, T. W. L.; van der Velde, M. ,I.; Buisman, P., L.; Allaert, S.; Struys, M., R. F.; Kalmar, A., F. (2017):

- Prophylactic atropine administration attenuates the negative haemodynamic effects of induction of anaesthesia with propofol and high-dose remifentanyl. A randomised controlled trial. In: *Eur J Anaesthesiol* 34 (10), S. 695–701. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000639.
- Priestley, M. (1981): Spectral analysis and time series. In: *Academic Press London*.
- Prys-Roberts, C.; Greene, L. T.; Meloche, R.; Foëx, P. (1998): Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II: Hemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. 1971. In: *Br J Anaesth* 80 (1), 106-22; discussion 104-5.
- Pschyrembel (2014): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 266., neu bearb. Aufl. Berlin: De Gruyter.
- Punjasawadwong, Y.; Phongchiewboon, A.; Bunchungmongkol, N. (2014): Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 6, CD003843. DOI: 10.1002/14651858.CD003843.pub3.
- Puri, G. D.; Mathew, P. J.; Biswas, I.; Dutta, A.; Sood, J.; Gombar, S. et al. (2016): A Multicenter Evaluation of a Closed-Loop Anesthesia Delivery System. A Randomized Controlled Trial. In: *Anesth Analg* 122 (1), S. 106–114. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000769.
- Radtke, F. M.; Franck, M.; Lendner, J.; Krüger, S.; Wernecke, K. D.; Spies, C. D. (2013): Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. In: *Br J Anaesth* 110 Suppl 1, 98-105. DOI: 10.1093/bja/aet055.
- Rampil, I. J. (1980): Spectral edge frequency -A new correlate of anesthetic depth. In: *Anesthesiology* (53), S. 12.
- Rampil, I. J. (1998): A primer for EEG signal processing in anesthesia. In: *Anesthesiology* 89 (4), S. 980–1002.



- Recart, A.; Gasanova, I.; White, P. F.; Thomas, T.; Ogunnaike, B.; Hamza, M.; Wang, A. (2003): The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. In: *Anesth Analg* 97 (6), S. 1667–1674.
- Reich, D. L.; Bennett-Guerrero, E.; Bodian, C. A.; Hossain, S.; Winfree, W.; Krol, M. (2002): Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration. In: *Anesth Analg* 95 (2), 273–7, table of contents.
- Reich, D. L.; Bodian, C. A.; Krol, M.; Kuroda, M.; Osinski, T.; Thys, D. M. (1999): Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. In: *Anesth Analg* 89 (4), S. 814–822.
- Reid, J. E.; Mirakhur, R. K. (2000): Bradycardia after administration of remifentanyl. In: *Br J Anaesth* 84 (3), S. 422–423. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013460.
- Restrepo, J. G.; Garcia-Martín, E.; Martínez, C.; Agúndez, J. (2009): Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. In: *Curr Drug Metab* 10 (3), S. 236–246.
- Rex, M. A. (1970): A review of the structural and functional basis of laryngospasm and a discussion of the nerve pathways involved in the reflex and its clinical significance in man and animals. In: *Br J Anaesth* 42 (10), S. 891–899.
- Roth, A. (2012): Allgemeine Anästhesie. Patienteneigene Medikation. In: R. Rossaint, U. Nollert, C. Werner und B. Zwißler (Hg.): Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin: Springer Berlin Heidelberg, S. 500–501.
- Rüsch, D.; Arndt, C.; Eberhart, L.; Tappert, S.; Nageldick, D.; Wulf, H. (2018): Bispectral index to guide induction of anesthesia. A randomized controlled study. In: *BMC Anesthesiol* 18 (1), S. 66.

- Rüsch, D.; Neumann, E.; Wulf, H.; Forman, S. A. (2012): An allosteric coagonist model for propofol effects on  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$   $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptors. In: *Anesthesiology* 116 (1), S. 47–55. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823d0c36.
- Russell, D.; Wilkes, M. P.; Hunter, S. C.; Glen, J. B.; Hutton, P.; Kenny, G. N. (1995): Manual compared with target-controlled infusion of propofol. In: *Br J Anaesth* 75 (5), S. 562–566.
- Russell, Ian F. (1989): Conscious awareness during general anaesthesia. Relevance of autonomic signs and isolated arm movements as guides to depth of anaesthesia. In: *Bailliere's Clin Anaesthesiol.* (3), S. 511–532. DOI: 10.1016/S0950-3501(89)80016-9.
- Saklad M. (1941): Grading of patients for surgical procedures. In: *Anesthesiology* (2), S. 281–284.
- Sandin, R. H.; Enlund, G.; Samuelsson, P.; Lennmarken, C. (2000): Awareness during anaesthesia: a prospective case study. In: *Lancet* 355 (9205), S. 707–711. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)11010-9.
- Schmidt, G. N.; Bischoff, P. (2004): Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 39 (1), S. 33–63. DOI: 10.1055/s-2004-815708.
- Schmidt, G. N.; Bischoff, P. (2006): EEG-Monoparameter. In: W. Wilhelm, J. Bruhn und S. Kreuer (Hg.): Überwachung der Narkosetiefe. Grundlage und klinische Praxis. Unter Mitarbeit von W. Wilhelm, J. Bruhn und S. Kreuer. 2. Aufl. Köln: Deutscher Ärzteverlag, S. 39–47.
- Schmidt, G. N.; Bischoff, P.; Standl, T.; Lankenau, G.; Hilbert, M.; Am Schulte Esch, J. (2004): Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance,

and emergence of a propofol/remifentanyl anesthesia. In: *Anesth Analg* 98 (5), 1346-53.

Schmidt, G. N.; Müller, J.; Bischoff, P. (2008): Messung der Narkosetiefe. In: *Anaesthesist* 57 (1), 9-30, 32-6. DOI: 10.1007/s00101-007-1294-6.

Schnider, T. W.; Minto, C. F.; Shafer, S. L.; Gambus, P. L.; Andresen, C.; Goodale, D. B.; Youngs, E. J. (1999): The influence of age on propofol pharmacodynamics. In: *Anesthesiology* 90 (6), S. 1502–1516.

Scholz, A. F. M.; Oldroyd, C.; McCarthy, K.; Quinn, T. J.; Hewitt, J. (2016): Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. In: *Br J Surg* 103 (2), e21-8. DOI: 10.1002/bjs.10062.

Schrader, J.; Gödecke, A.; Kelm, M. (2014): Das Herz. In: H. C. Pape, A. Kurtz und S. Silbernagel (Hg.): Physiologie. 7., vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 134–170.

Schulte am Esch, J.; Gottschalk, A. (2011): Allgemeinanästhesie. In: A. Bob und K. Bob (Hg.): Anästhesie. Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie ; 232 Tabellen. Unter Mitarbeit von H. Bause, E. Kochs und J. Scholz. 4., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Schultetus, R. R.; Hill, C. R.; Dharamraj, C. M.; Banner, T. E.; Berman, L. S. (1986): Wakefulness during cesarean section after anesthetic induction with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined. In: *Anesth Analg* 65 (7), S. 723–728.

Schüttler, J.; Ihmsen, H. (2000): Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. In: *Anesthesiology* 92 (3), S. 727–738.

Schwender, D.; Daunderer, M.; Mulzer, S.; Klasing, S.; Finsterer, U.; Peter, K. (1996): Spectral edge frequency of the

- electroencephalogram to monitor "depth" of anaesthesia with isoflurane or propofol. In: *Br J Anaesth* 77 (2), S. 179–184.
- Schwilden, H.; Schüttler, J.; Stoeckel, H. (1985): Quantitation of the EEG and pharmacodynamic modelling of hypnotic drugs: etomidate as an example. In: *Eur J Anaesthesiol* 2 (2), S. 121–131.
- Schwilden, H.; Schüttler, J.; Stoeckel, H. (1987): Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. In: *Anesthesiology* 67 (3), S. 341–347.
- Schwilden, H.; Stoeckel, H. (1980): Untersuchungen über verschiedene EEG-Parameter als Indikatoren des Narkosezustands. In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 15 (04), S. 279–286. DOI: 10.1055/s-2007-1005151.
- Schwilden, H.; Stoeckel, H. (1987): Quantitative EEG analysis during anaesthesia with isoflurane in nitrous oxide at 1.3 and 1.5 MAC. In: *Br J Anaesth* 59 (6), S. 738–745.
- Schwilden, H.; Stoeckel, H.; Schüttler, J. (1989): Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. In: *Br J Anaesth* 62 (3), S. 290–296.
- Scott, J. C.; Ponganis, K. V.; Stanski, D. R. (1985): EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. In: *Anesthesiology* 62 (3), S. 234–241.
- Sebel, P. S.; Bowdle, T. A.; Ghoneim, M. M.; Rampil, I. J.; Padilla, R. E.; Gan, T. J.; Domino, K. B. (2004): The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. In: *Anesth Analg* 99 (3), 833-9, table of contents. DOI: 10.1213/01.ANE.0000130261.90896.6C.
- Sellgren, J. et al. (1994): Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. In: *Anesthesiology* 80 (3), S. 534–544.
- Sessler, D. I.; Sigl, Jeffrey C.; Kelley, S. D.; Chamoun, N. G.; Manberg, P. J.; Saager, L. et al. (2012): Hospital stay and

- mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. In: *Anesthesiology* 116 (6), S. 1195–1203. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31825683dc.
- Shah, N. K.; Harris, M.; Govindugari, K.; Rangaswamy, H. B.; Jeon, H. (2011): Effect of propofol titration v/s bolus during induction of anesthesia on hemodynamics and bispectral index. In: *Middle East J Anaesthesiol* 21 (2), S. 275–281.
- Short, C. E.; Bufalari, A. (1999): Propofol anesthesia. In: *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29 (3), S. 747–778.
- Sleigh, J. W.; Donovan, J. (1999): Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. In: *Br J Anaesth* 82 (5), S. 666–671.
- Snow, J. D. (1953): On the inhalation of the vapour of ether in surgical operations. In: *Br J Anaesth* 25 (4), S. 349–383. DOI: 10.1093/bja/25.4.349.
- Solt, Ken; Forman, Stuart A. (2007): Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. In: *Curr Opin Anaesthesiol* 20 (4), S. 300–306. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32816678a5.
- Song, D.; Joshi, G. P.; White, P. F. (1997): Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. In: *Anesthesiology* 87 (4), S. 842–848.
- Stanley, T. H. (1987): Opiate anaesthesia. In: *Anaesth Intensive Care* 15 (1), S. 38–59.
- Steiner, Luzius A. (2011): Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. In: *Eur J Anaesthesiol* 28 (9), S. 628–636. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328349b7f5.
- Stokes, D. N.; Hutton, P. (1991): Rate-dependent induction phenomena with propofol. Implications for the relative potency of intravenous anesthetics. In: *Anesth Analg* 72 (5), S. 578–583.

- Striebel, H. W. (2014): Die Anästhesie. Anästhesie- allgemeiner Teil. Intravenöse Anästhetika. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Band 1. Stuttgart: Schattauer.
- Struys, M. M.; Smet, T. de; Versichelen, L. F.; Van De Velde, S; Van den Broecke, R; Mortier, E. P. (2001): Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. In: *Anesthesiology* 95 (1), S. 6–17.
- Subramani, Y.; Riad, W.; Chung, F.; Wong, J. (2017): Posologie optimale de propofol pour l'induction des patients obèses morbides. Une étude randomisée contrôlée comparant l'indice bispectral et une échelle de poids idéal. In: *Can J Anaesth* 64 (5), S. 471–479. DOI: 10.1007/s12630-017-0852-x.
- Suttman, H.; Juhl, G.; Baur, B.; Morgenstern, W.; Doenicke, A. (1989): Visuelle EEG-Analyse zur Steuerung intravenöser Narkosen mit Propofol. In: *Anaesthesist* 38 (4), S. 180–188.
- Thiel, H.; Roewer, N. (2009): Anästhesiologische Pharmakotherapie. Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. Anästhetika, Hypnotika und Sedativa. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme (S. 126-128).
- Thompson, A.; Balser, J. R. (2004): Perioperative cardiac arrhythmias. In: *Br J Anaesth* 93 (1), S. 86–94. DOI: 10.1093/bja/ae166.
- Thomson, S. J.; Yate, P. M. (1987): Bradycardia after propofol infusion. In: *Anaesthesia* 42 (4), S. 430.
- Tomori, Z.; Widdicombe, J. G. (1969): Muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the respiratory tract. In: *J Physiol* 200 (1), S. 25–49.
- Tramèr, M. R.; Moore, R. A.; McQuay, H. J. (1997): Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. In: *Br J Anaesth* 78 (6), S. 642–651.

- Tunstall, M. E. (1979): The reduction of amnesic wakefulness during caesarean section. In: *Anaesthesia* 34 (4), S. 316–319.
- Veiga, Dalila; Luis, Clara; Parente, Daniela; Fernandes, Vera; Botelho, Miguela; Santos, Patricia; Abelha, Fernando (2012): Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. In: *Rev Bras Anesthesiol* 62 (4), S. 469–483. DOI: 10.1016/S0034-7094(12)70146-0.
- Vuyk, J.; Oostwouder, C. J.; Vletter, A. A.; Burm, A. G.; Bovill, J. G. (2001): Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. In: *Br J Anaesth* 86 (2), S. 183–188.
- Wallenborn, J. (2012): Neuromonitoring in der Anästhesie. In: *Anästh Intensivmed* (53), S. 151–167.
- Walsh, M.; Devereaux, P. J.; Garg, A. X.; Kurz, A.; Turan, A.; Rodseth, R. N. et al. (2013): Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. In: *Anesthesiology* 119 (3), S. 507–515. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a10e26.
- Weissmann, C. (1990): The metabolic response to stress. An overview and update. In: *Anesthesiology* 73 (2), S. 308–327.
- Wennergren, G.; Hertzberg, T.; Milerad, J.; Bjure, J.; Lagercrantz, H. (1989): Hypoxia reinforces laryngeal reflex bradycardia in infants. In: *Acta Paediatr Scand* 78 (1), S. 11–17.
- White, S.; Moppett, I.; Griffiths, R.; Johansen, A.; Wakeman, R.; Boulton, C. et al. (2016): Secondary analysis of outcomes after 11,085 hip fracture operations from the prospective UK Anaesthesia Sprint Audit of Practice (ASAP-2). In: *Anaesthesia* 71 (5), S. 506–514. DOI: 10.1111/anae.13415.
- Wietasch, J.K.G (2006): Pharmakologische Grundlagen moderner intravenöser Anästhesieverfahren und ihre Bedeutung für die Steuerung der Narkosetiefe. In: W. Wilhelm, J. Bruhn und S.

- Kreuer (Hg.): Überwachung der Narkosetiefe. Grundlage und klinische Praxis: Deutscher Ärzte-Verlag, S. 321–361.
- Wilhelm, W. (2006): EEG-Veränderungen bei Allgemeinanästhesie. In: W. Wilhelm, J. Bruhn und S. Kreuer (Hg.): Überwachung der Narkosetiefe. Grundlage und klinische Praxis: Deutscher Ärzte-Verlag, S. 48–52.
- Witlox, Joost; Eurelings, Lisa S M; de Jonghe, Jos F M; Kalisvaart, Kees J.; Eikelenboom, Piet; van Gool, Willem A (2010): Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. In: *JAMA* 304 (4), S. 443–451. DOI: 10.1001/jama.2010.1013.
- Woodbridge (1957): Changing concepts concerning depth of anesthesia. In: *Anesthesiology* 18 (4), S. 536–550.
- Yamamoto, S.; Kawana, S.; Miyamoto, A.; Ohshika, H.; Namiki, A. (1999): Propofol-induced depression of cultured rat ventricular myocytes is related to the M2-acetylcholine receptor-NO-cGMP signaling pathway. In: *Anesthesiology* 91 (6), S. 1712–1719.
- Yang, Lin; Sun, De-feng; Han, Jun; Liu, Ruochuan; Wang, Li-jie; Zhang, Zhen-zhen (2016): Effects of Intraoperative Hemodynamics on Incidence of Postoperative Delirium in Elderly Patients: A Retrospective Study. In: *Med Sci Monit* 22, S. 1093–1100. DOI: 10.12659/MSM.895520.
- Yli-Hankala, A.; Vakkuri, A.; Annala, P.; Korttila, K. (1999): EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. In: *Acta Anaesth Scand* 43 (5), S. 545–549.
- Zanner, R.; Pilge, S.; Kochs, E. F.; Kreuzer, M.; Schneider, G. (2009): Time delay of electroencephalogram index calculation. Analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals. In: *Br J Anaesth* 103 (3), S. 394–399. DOI: 10.1093/bja/aep198.



- Zaugg, M. (2001): Kardioprotektion in der perioperativen Phase bei nichtkardialen Eingriffen. In: Bardenheuer, H.J., Forst, H., Rossaint, R., Spahn, D.R. (Hg.): Weiterbildung für Anästhesisten 2000. Standardwissen für den Facharzt: Springer Berlin Heidelberg, S. 147–160.
- Zhang, C.; Xu, L.; Ma, Y.; Sun, Y.; Li, Y.; Zhang, L. et al. (2011): Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. In: *Chin Med J* 124 (22), S. 3664–3669.
- Zöllner, C.; Schäfer, M. (2008): Opiode in der Anästhesie. In: *Anaesthesist* 57 (7), S. 729–742. DOI: 10.1007/s00101-008-1408-9.
- Zschocke, S. (2006): Entstehung des EEG: Das normale EEG und pathologische Befunde. In: W. Wilhelm, J. Bruhn und S. Kreuer (Hg.): Überwachung der Narkosetiefe. Grundlage und klinische Praxis. Unter Mitarbeit von W. Wilhelm, J. Bruhn und S. Kreuer. 2. Aufl. Köln: Deutscher Ärzteverlag, S. 5–27.

## **Anlagen**

Anlage A:	Aufklärungsbogen .....	XI
Anlage B:	Einverständniserklärung .....	XIV
Anlage C:	Ablaufplan der Versuchsdurchführung .....	XVI
Anlage D:	Dokumentationsbögen .....	XVII

## Anlage A: Aufklärungsbogen



Philipps-Universität – Fachbereich Medizin, Direktor der  
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Baldingerstraße,  
35033 Marburg, Germany

### Fachbereich Medizin

#### Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk F. W. Wulf

Anästhesiologie • Intensivmedizin • Schmerztherapie

Notfallmedizin • OP-Management • Palliativmedizin

Tel Sek I + 49 (0) 6421 - 58 62003

Tel Sek II + 49 (0) 6421 - 58 65981

Fax + 49 (0) 6421 - 58 66996

Anschrift Baldingerstraße, 35033 Marburg

Web [www.uni-marburg.de/fb20/anaesthesie](http://www.uni-marburg.de/fb20/anaesthesie)

Mail Sek I [bender@med.uni-marburg.de](mailto:bender@med.uni-marburg.de)

Mail Sek II [sek1anae@med.uni-marburg.de](mailto:sek1anae@med.uni-marburg.de)

Az

Bearbeiter

Marburg

### **Hat die Kenntnis der EEG-basierten Anästhesie tiefe (Bis-Monitoring) einen Einfluss auf die Kreislaufreaktion während der Anästhesieeinleitung?**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie hiermit bitten an dieser klinischen Studie zur Untersuchung über den Einfluss der Narkosetiefenmessung auf den Blutdruck zur Beginn der Narkose teilzunehmen.

Sie müssen sich in den nächsten Tagen einer Operation unterziehen. Hierzu ist eine Anästhesie notwendig. Mit Ihrem betreuenden Anästhesisten haben Sie das für Sie beste Verfahren gewählt, die Vollnarkose. Der Anästhesist hat Sie über die Risiken dieses Verfahrens aufgeklärt und hat mit Ihnen besprochen, dass es gar nicht so selten nach der Narkoseeinleitung zu einem Abfall oder Anstieg des Blutdruckes und/oder der Herzfrequenz kommen kann. Im Einzelfall ist nicht immer vorhersehbar, bei welchen Patienten und wie ausgeprägt diese Reaktion auftritt. Natürlich sind wir als Narkoseärzte stets bei Ihnen und können solche Reaktionen, wenn erforderlich, sofort behandeln.

Einen großen Einfluss auf den Blutdruck hat die Narkosetiefe. Die Überwachung der Narkosetiefe durch den Narkosearzt/-ärztin erfolgt üblicherweise durch sogenannte

„klinische Zeichen“. In Marburg wird seit einigen Jahren während der Narkose zusätzlich bei jedem Patienten die Narkosetiefe mittels EEG (Hirnströme) überwacht, um zuverlässig Phasen zu „flacher“ Narkose (bis hin zu Wachheit während der Operation) ebenso wie Phasen unnötig tiefer Narkose zu vermeiden. Hierzu werden Elektroden – ähnlich wie für das EKG – auf die Haut aufgeklebt, nur eben nicht auf die Brust, sondern auf die Stirn.

Wir möchten nun in einer Studie nicht nur während der Narkose, sondern bereits bei Einleitung der Narkose – also noch während Sie wach sind – mit der Überwachung des EEGs beginnen. Wir hoffen, damit vielleicht solche Kreislaufreaktionen besser vermeiden oder gezielter behandeln zu können.

Diese EEG-Analysen führen wir im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie unmittelbar vor und während der Narkoseeinleitung durch. Aus wissenschaftlichen Gründen wird randomisiert (d.h. gewissermaßen durch Losverfahren entschieden), ob bei Ihnen das EEG Signal dem Narkosearzt als Information schon zu Beginn der Narkose zur Verfügung steht.

Ebenfalls wird vor Narkoseeinleitung ein kleiner Test durchgeführt, um Ihren Flüssigkeitshaushalt zu prüfen. Dazu werden ihre Beine für 2 Minuten angehoben und engmaschig der Blutdruck gemessen. Die Veränderungen des Blutdrucks lassen einen Rückschluss auf ihren Volumenstatus zu („haben Sie trotz Nüchternheit vor der Operation ausreichend getrunken/Flüssigkeit zu sich genommen?“).

Diese zusätzlichen Untersuchungen sind ohne Risiko für Sie, es sind keine Nebenwirkungen zu befürchten, die Untersuchungen sind nicht schmerzhaft.

### **Freiwilligkeit**

Die Teilnahme an diesem Forschungsprojekt ist freiwillig. Ihr Einverständnis kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen.

### **Erreichbarkeit des Prüfarztes:**

Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit folgenden Ansprechpartner: Prof Dr. H. Wulf unter der Telefonnummer 06421-58 62003 erreichen.

**Schweigepflicht/Datenschutz:**

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Forschungsprojekts betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind dem Datengeheimnis verpflichtet.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse werden in der Krankenakte und speziellen Dokumentationsbögen festgehalten. Damit Ihre persönlichen Daten geschützt sind, werden diese vor Dokumentation und Speicherung pseudonymisiert. Das bedeutet, dass Ihr Name und andere Identifikationsmerkmale durch einen Zahlencode (Pseudonym) ersetzt werden. Damit soll eine mögliche Identifizierung des Betroffenen ausgeschlossen oder wesentlich erschwert werden. Nur der verantwortliche Studienleiter kann anhand einer Liste die erhobenen Daten im Bedarfsfall Ihrer Person zuordnen. Später sollen in anonymisierter Form die Daten in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Wir verpflichten uns unter allen Umständen zu folgenden Punkten:

1. Die Untersuchungen beinhalten keine zusätzlichen Risiken oder Gefahren für Sie.
2. Alle erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre Daten werden streng pseudonymisiert gespeichert. Dazu ist Ihre Zustimmung notwendig.
3. Sie können jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchung, ohne Nennung von Gründen Ihre Zustimmung zurückziehen, ohne dass sich daraus Nachteile für Sie ergeben.
4. Durch diese Untersuchung wird Ihre medizinische Betreuung vor, während und nach der Operation nicht beeinflusst.
5. Die Narkose oder Operation wird durch die Untersuchung nicht verlängert oder verändert.

## Anlage B: Einverständniserklärung

Philipps-Universität – Fachbereich Medizin, Direktor der Klinik  
für Anästhesie und Intensivtherapie, Baldingerstraße, 35033  
Marburg, Germany

### Fachbereich Medizin

#### Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk F. W. Wulf

Anästhesiologie • Intensivmedizin • Schmerztherapie  
Notfallmedizin • OP-Management • Palliativmedizin

Tel Sek I + 49 (0) 6421 - 58 62003

Tel Sek II + 49 (0) 6421 - 58 65981

Fax + 49 (0) 6421 - 58 66996

Anschrift Baldingerstraße, 35033 Marburg

Web [www.uni-marburg.de/fb20/anaesthesie](http://www.uni-marburg.de/fb20/anaesthesie)

Mail Sek I [bender@med.uni-marburg.de](mailto:bender@med.uni-marburg.de)

Mail Sek II [sek1anae@med.uni-marburg.de](mailto:sek1anae@med.uni-marburg.de)

Az

Bearbeiter

Marburg

## Einverständniserklärung

**Hat die Kenntnis der EEG-basierten Anästhesietiefe (Bis-Monitoring) einen Einfluss auf die Kreislaufreaktion während der Anästhesieeinleitung?**

-----  
Vor- und Zuname des Patienten

Ich bin von \_\_\_\_\_ über die geplante Untersuchung ausreichend mündlich und schriftlich informiert worden. Ziele, Methoden und die möglichen Risiken wurden mir ausführlich in verständlicher Form dargelegt. Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit meinem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung meine Daten und Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und anonymisiert (d.h. ohne Namens-Nennung) zur Auswertung der Ergebnisse verwendet werden. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt. Einer wissenschaftlichen Auswertung der Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Ein Exemplar dieser Einwilligung und eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten.

-----

Unterschrift des Patienten

-----

Datum

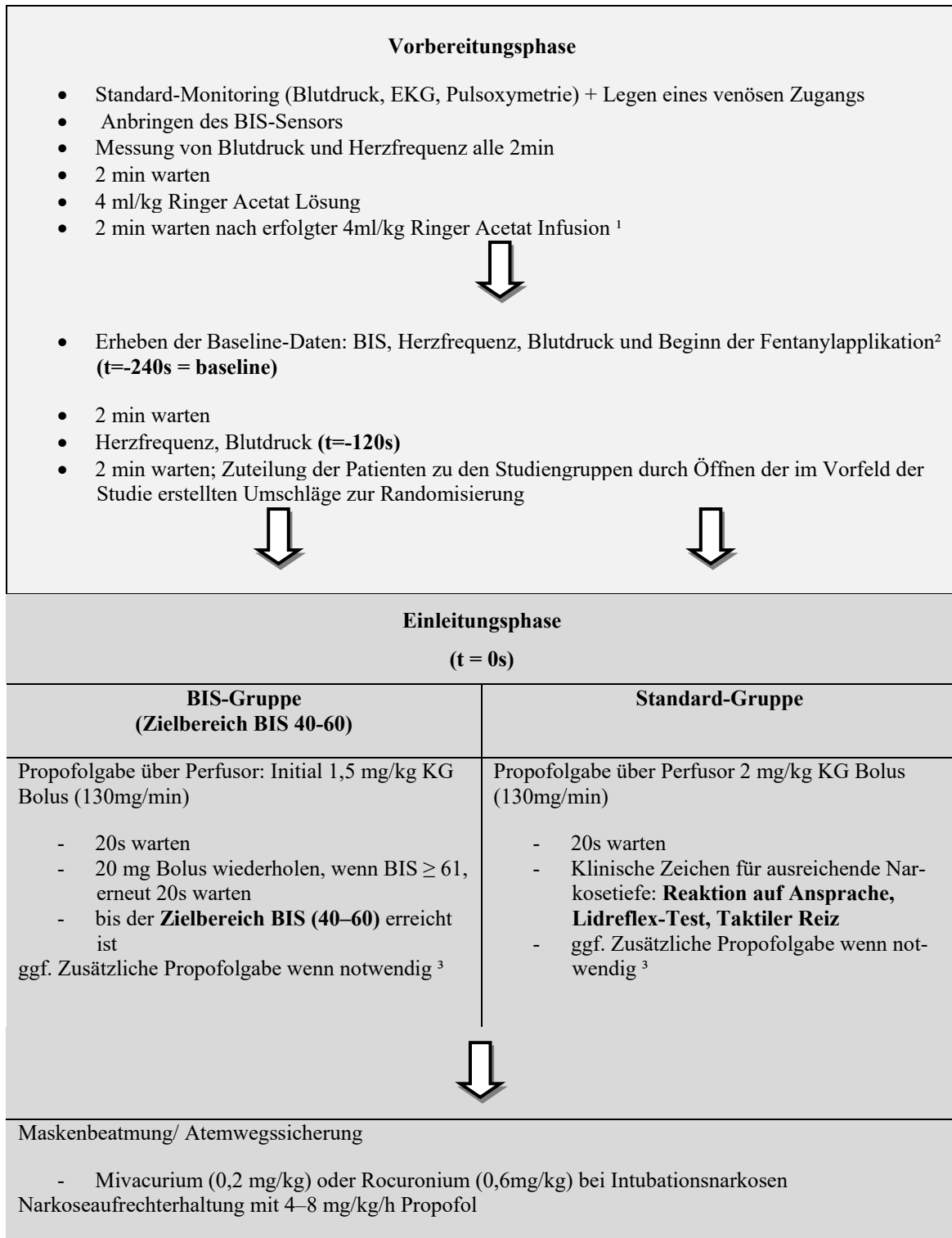
-----

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

-----

Datum

## Anlage C: Ablaufplan der Versuchsdurchführung



<sup>1</sup>Patienten mit BMI >25 kg/m<sup>2</sup> erhielten ein Infusionsvolumen nach einem BMI =25kg/m<sup>2</sup>, <sup>2</sup>0,2mg Fentanyl, Patienten >70 Jahre oder <55 kg erhielten 0,1mg Fentanyl, <sup>3</sup> ggf. Zusätzliche Propofol Dosis nach Anordnung des betreuenden Anästhesisten



## Anlage D: Dokumentationsbögen

### BIS-Ablaufplan

Patientennummer (fortlaufend): \_\_\_\_\_

Narkoseprotokollnummer: \_\_\_\_\_

BIS-Nummer \_\_\_\_\_

Baseline vor OP

Datum: \_\_\_\_\_

#### EINSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE PATIENTENAUSWAHL:

Ja Nein

1	Eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung liegt vor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Indikation zur Allgemeinanästhesie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE PATIENTENAUSWAHL:

Ja Nein

1	Alter < 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Bewusstseinsgetrübter (GCS < 10) Patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Soja-Allergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Geb. Jahr: \_\_\_\_\_

Geschlecht: m ☐

w ☐

#### Körperliche Untersuchung:

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Größe: \_\_\_\_\_ cm

BMI: \_\_\_\_\_

Ideales Körpergewicht: \_\_\_\_\_ kg

ASA: \_\_\_\_

## Anlagen

---

Begleiterkrankung	Datum

**Wichtig: Hypotensionsneigung? Arterielle Hypertonie? KHK?**

**Vormedikation:**

Medikation	Indikation	von	bis

**Prämedikation des Patienten:**

--	--

OP-Tag

Datum: \_\_\_\_\_

Geplante OP \_\_\_\_\_ OPS-Code: \_\_\_\_\_

Randomisierung	<input type="checkbox"/> mit BIS	Randomisierungsnummer.: _____
	<input type="checkbox"/> ohne BIS	

Letzte Flüssigkeitszufuhr: \_\_\_\_\_ Uhr

**Volumenstatus:**

Zeit(t)	Uhrzeit	Blutdruck	HF	EEG/ BIS	Intervention
Baseline					
+ 2 min					
Anhebung Beine für 2 min					
+ 2 min					Beine unten

Volumengabe nach Statuserhebung: \_\_\_\_\_ ml

Zeit(t)	Uhrzeit	Blutdruck	HF	EEG/BIS	Intervention

**OP:** Narkoseaufrechterhaltung:      ☐ TIVA ☐ balancierte Anästhesie

## Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewitz	Hofmann	Pagenstecher
Bartsch	Hoyer	Renz
Bauer	Jerrentrup	Rierra-Knorrenschild
Baum	Kann	Ruchholtz
Baumann	Kill	Schäfer
Becker	Kinscherf	Schieffer
Bösner	Klose	Seifart
Brehm	Köhler	Seitz
Cetin	Kolb-Niemann	Sevinc
Czubayko	König	Steiniger
Daut	Koolman	Teymoortash
Decher	Kretschmer	Vogelmeier
Del Rey	Kühne	Wagner
Dettmeyer	Kühnert	Westermann
Dinges	Lenz	Wilhelm
Donner-Banzhoff	Lohoff	Wrocklage
Fendrich	Lüers	Wulf
Feuser	Maisch	Zemlin
Görg	Moll	Zoremba
Gress	Neubauer	
Grosse	Oertel	
Grzeschik	Oliver	

## **Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf, Direktor der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, der meine Arbeit stets mit viel Verständnis und konstruktiven Anregungen unterstützt hat.

Meine Danksagung dieser Arbeit gilt ebenso meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Dirk Rüsç für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Trotz großer räumlicher Distanz haben mich die zahlreichen fachlichen Gespräche, Anmerkungen und auch nicht-wissenschaftlichen, motivierenden Gespräche bei meiner Arbeit unterstützt. Die gemeinsame Liebe zur Anästhesie und zur „schönsten Stadt der Welt“ hat uns auch persönlich sehr verbunden. Mit viel Geduld korrigierte er anhaltend meine ersten Schreibversuche. Auch für diese mühevollen Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ganz besonders herzlich möchte ich meinem langjährigen Kommilitonen, Mitdoktoranden und Freund Herrn Dennis Nageldick danken. Seine Begeisterung für das Fach Anästhesiologie und seine außerordentliche Zuverlässigkeit, Sorgfalt und Zielstrebigkeit haben diese Studie und mich wesentlich geprägt.

Besonders bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. med. Christian Arndt und Herrn Prof. Dr. med. Leonard Eberhart für den technischen Support bei der Erstellung der Datenbank und für die Unterstützung bei deren Auswertung.

Von meinen Freunden, die mich alle sehr fürsorglich motiviert haben, möchte ich mich ganz herzlich bei Nina Gehling und Rahel Kluttig bedanken. Ihre hilfreiche Beratung und ihre ehrliche Kritik wusste ich sehr zu schätzen. Sie waren mir während des Schreibprozesses eine große Hilfe.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nehmen meine Familie und mein Freund Matthias Rühl ein. Ohne ihre liebevolle Fürsorge und Unterstützung, besonders in aufreibenden Zeiten, wäre diese Arbeit nicht zu dem Werk geworden, welches sie heute ist. Ihnen gilt mein besonderer Dank.